



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Salud Animal y Producción Sustentable

**PROTEINURIA EN PERROS: DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO.
Revisión Bibliográfica**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta:

Orlando Federico Chávez Moreno

Dirigido por:

M. en C. María de Jesús Guerrero Carrillo

SINODALES

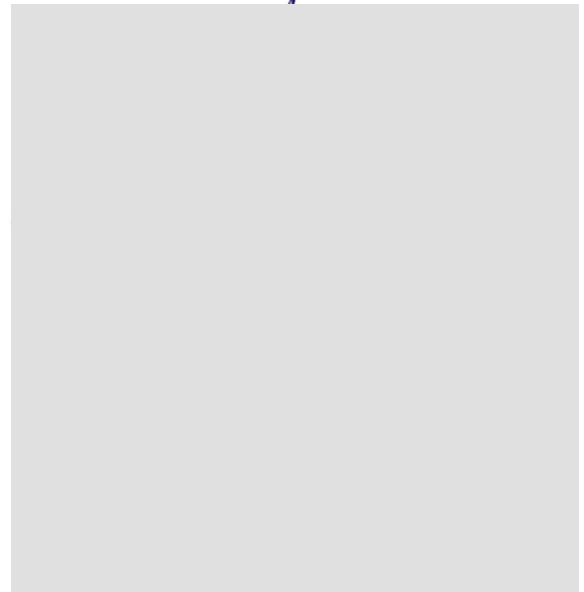
M. en C. María de Jesús Guerrero Carrillo
Presidente

PhD Tércia Cesária Reis de Souza
Secretario

Dr. José Guadalupe Gómez Soto
Vocal

M. en C. María del Pilar García Franco
Suplente

MSPAS Paola Jazmín Aranda Vargas
Suplente



Dra.C.S. Juana Elizabeth Elton Puente
Directora Facultad de Ciencias
Naturales

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora de investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Septiembre 2018
México



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



PROTEINURIA EN PERROS: DIAGNÓSTICO Y MANEJO
TERAPÉUTICO. Revisión Bibliográfica

por

Orlando Federico Chávez Moreno

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Clave RI: CNMAC-218538

RESUMEN

La determinación de proteína en la orina, es un hallazgo importante, esto deriva en la necesidad de determinar el lugar de origen de la proteinuria y el tipo de proteína. Las causas pueden ser desde contaminantes no relacionados con enfermedades urinarias, infecciones, hasta lesiones a diferentes niveles de las estructuras renales, primarias o secundarias.

Dependiendo del origen y tipo de la proteinuria, se proponen estrategias diagnósticas (urianálisis, hemogramas, química sanguínea, electroforesis, técnicas de ELISA, Relación proteinuria/creatinuria, radiología, biopsia e histopatología, ultrasonido, medición de la presión arterial, etc.) y con la información recolectada se proponen estrategias terapéuticas (farmacológicas, nutricionales, quirúrgicas). Es importante el monitoreo de la función renal y proteinuria, para valorar la evolución del paciente y velocidad de deterioro de la función renal.

Palabras clave: proteinuria, renal, orina

SUMMARY

The determination of protein in the urine is an important finding, this results in the need to determine the origin of proteinuria and the type of protein. The causes can range from contaminants not related to urinary diseases, infections, to injuries to different levels of renal, primary or secondary structures.

Depending on the origin and type of proteinuria, diagnostic strategies (urinalysis, blood chemistry, electrophoresis, ELISA techniques, proteinuria/creatinuria ratio, radiology, biopsy and histopathology, ultrasound, blood pressure measurement, etc.) With the information collected, therapeutic strategies (pharmacological, nutritional, surgical) are proposed. It is important to monitor renal function and proteinuria to assess the patient's progression and rate of deterioration of renal function.

Key words: proteinuria, renal, urine

DEDICATORIAS

Este trabajo se lo quiero dedicar a mis hijos *Diego y Ximena Chavez Zuñiga*, como algo tangible de mi vida en la Universidad, y un objetivo finalizado.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a *Dios* el permitirme terminar este ciclo, después de muchos años de circunstancias tanto agradables como desagradables, inherentes a la naturaleza humana.

A mis *Padres incansables*, quienes a lo largo de 40 años han sido pilar y ejemplo de dedicación. Que me dieron las herramientas, para seguir una sola dirección arriba y adelante. Gracias papá por impregnarme la idea de dedicación y trabajo, gracias mamá por TODAS esas mañanas en las que nos enviabas a las escuela a tiempo, listos y desayunados (encaminándome a la vida).

A mis hermanos *Moy, Lupita, Caro y Juan Pablo*, que sin hablar contamos los unos con los otros.

A *Karla Zuñiga*, por su compañía, dedicación y apoyo, durante un periodo muy importante de mi vida. En especial por Diego y Ximena, esos seres que me enseñan mis fortalezas y debilidades. A la señora *Cristina Arvizu* por su manera de expresar sus sentimientos y ofrecer su valiosa ayuda.

A mis *Amigos*, coparticipes de esta historia. En especial a *Gabriel Carillo*[†] y *Carlos Cardona*[†], por haber sido.

A mis *Compadres; Isabel Arce, Ofir Aragon y Brenda Guerrero*, por siempre estar al pendiente y dispuestos a ofrecer su ayuda.

A mis maestros, amigos y colegas que marcaron mi vida profesional: *Martínez Rayón, Cesar Morales, Emmanuel Beltrán, Marco Barbosa, Alejandro Quijano, Ibancovich, Barranco, Mauro Victoria*. Y por su puesto *al Dr Javier Del Ángel Caraza* a quien le debo este trabajo desde hace mucho tiempo.

Al *Dr. Carlos Sosa, Dra. Rosita Pérez y Dra. Guadalupe Torres*, por el apoyo incondicional y su optimismo.

A todos los que han sido además de alumnos, amigos, confidentes y cómplices, gracias por compartirme sus sueños, aventuras, problemas y apoyo. Alfa y Omega en mi trabajo universitario

Quiero agradecer de sobremanera a mi *Comité de titulación*; María de Jesús Guerrero Carrillo, Tércia Cesária Reis de Souza, José Guadalupe Gómez Soto, María del Pilar García Franco y Paola Jazmín Aranda Vargas. Gracias por hacer posible este trabajo y este momento. Y gracias por el cariño y aprecio que en todo momento me expresan.

Gracias a la Dra. Teresa García y al Dr. Germinal Canto, por todo su apoyo.

GRACIAS UAQ

INDICE

Resumen	i
Summary.....	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Indice	v
Indice de cuadros	vii
Indice de figuras	viii
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS	3
III. JUSTIFICACIÓN.....	4
IV. MARCO TEÓRICO.....	5
4.1 Anatomía del sistema urinario	5
4.1.1 Riñones	5
4.1.1.3 Estructura	10
4.1.1.4 La Nefrona	11
4.1.1.5 Vasos y Nervios	12
4.1.2 Uréteres.....	13
4.1.2.1 Estructura	13
4.1.2.2 Vasos y Nervios	14
4.1.3 Vejiga Urinaria	14
4.1.3.1 Estructura	15
4.1.3.2 Fijación	15
4.1.3.3 Vasos y Nervios	17
4.1.4 Uretra del macho	19
4.1.4.1 Vasos y Nervios	21
4.1.5 Uretra de la hembra	21
4.1.5.1 Vasos y Nervios	23
4.2 Fisiología del sistema urinario.....	25
4.2.1 Generalidades de la Función renal.....	25
4.2.2 Factores neurohumorales, reflejos mientéricos locales y sustancias.....	33
4.3 Mecanismos patogénicos de la lesión glomerular	34
4.3.1 Nomenclatura.....	34
4.3.2 Principales entidades clinicopatológicas.....	36
4.4 Definición y clasificación de la proteinuria	43

4.4.1. Detección de la albuminuria/microalbuminuria	44
4.4.2 Definición de proteinuria.	45
4.4.2.1. Definición de proteinuria renal persistente	48
4.4.3 Categorías de causas de proteinuria.	50
4.4.4 Fuentes normales de proteína urinaria.....	55
4.4.5 Fuentes anormales de proteína urinaria.....	55
4.4.6 Pruebas diagnósticas específicas para detección de proteína urinaria.	58
4.4.7 Cuantificación de la proteína urinaria.....	60
4.4.8 Conducta diagnóstica en la proteinuria persistente.	62
4.4.8.1 Implicaciones de proteinuria renal persistente	68
4.5 Síndrome Nefrótico	77
4.5.1 Fisiopatología	78
4.5.1.1.- Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad	78
4.5.1.2 Inmunofisiopatología	79
4.5.1.3 Alteraciones de la barrera glomerular de filtración	79
4.5.2 Fisiopatología del Edema:	79
4.5.3 Historia y examen Físico paciente canino con síndrome nefrótico.	80
4.5.4 Hipertensión sistémica	83
4.5.5 Tromboembolismo	84
4.6 Recomendaciones en pacientes con Proteinuria Renal Persistente.	85
4.7 Generalidades en el manejo farmacológico del paciente proteinúrico.....	93
4.8 Conclusiones.....	101
LITERATURA CITADA.....	103

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Actividades fisiológicas de los glomérulos y los túbulos.	30
Cuadro 2.- Mecanismos patogénicos de la lesión glomerular.	38
Cuadro 3 Mecanismos principales de daño glomerular.....	38
Cuadro 4.- Correlación entre el lugar del daño glomerular y la presentación clinicopatológica.....	39
Cuadro 5.- Causas de Glomerulopatía secundaria en Perros y Gatos..	41
Cuadro 6.- * Clasificación de proteinuria de acuerdo a la zona de fuga..	47
Cuadro 7. Categorías de causas de proteinuria basados en el sitio o mecanismo de anormalidad subyacente.	51
Cuadro 8.- Diagnóstico diferencial de proteinuria.	56
Cuadro 9.- Algoritmo de una conducta diagnóstica para proteinuria.....	63
Cuadro 10.- Algoritmo para la evaluación clínica de la proteinuria.	64
Cuadro 11. Clasificación de los niveles de evidencias, utilizada para indicar recomendaciones con respecto a la implicación específica de la proteinuria e intervención terapéutica.....	72
Cuadro 12.- Clasificación de los agentes antihipertensivos según su sitio de acción primario o su mecanismo de acción	96
Cuadro 13. Farmacoterapia del paciente hipertenso y con Nefropatía Perdedora de Proteínas en Pequeños Animales.....	97

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1.- Aspecto ventral del sistema urogenital de la hembra.....	6
Fig. 2. Radiografía ventrodorsal con medio de contraste de riñón y uréter izquierdo.	6
Fig. 3. Radiografía lateral izquierda derecha con medio de contraste de abdomen.	6
Fig. 4. Fig. 4. Relación de vasos del hilio con el riñón derecho.....	7
Fig.5. Detalles de la estructura del riñón.....	11
Fig. 6. Esquema de los vasos alrededor de la nefrona y túbulos renales.....	14
Fig. 7. Vejiga y Próstata.. ..	16
Fig. 8. Ligamento urogenital del macho, aspecto ventral.....	19
Fig. 9.- Radiografía lateral con medio de contraste de la vejiga y uretra del macho.	20
Fig. 10, Diagrama de los reflejos peritoneales y genitales del macho.....	22
Fig. 11 Vista dorsal de los genitales de la hembra, parcialmente abierta en línea media.. ..	22
Fig. 12 Vísceras pélvicas de la hembra. Sección media Vista lateral izquierda.....	27
Fig. 13 A. Ultraestructura básica de los capilares glomerulares B. Sección transversal de la membrana capilar glomerular y sus principales componentes	27
Fig. 14. Micrografía electrónica de barrido de un glomérulo.....	27
Fig. 15.- Evaluación de Proteinuria y Microalbuminuria.....	54
Fig. 16.- Esquema clasificatorio de los distintos tipos de proteinuria.....	57
Fig. 17.- Electroforesis de proteínas en suero (Proteinograma sérico).....	66
Fig. 18; Ejemplos de proteinogramas y su relación con patologías específicas.....	66
Fig. 19.- Modelo representativo esquemático, paso a paso y de forma escalonada recomendado en proteinuria.	85
Fig. 20 .-Resumen de recomendaciones en base a la magnitud de la proteinuria	88
Fig. 21.- Acciones bioquímicas de (pro) renina y Ang II en los receptores tipo I. ACE.	93
Fig. 22.- Efectos de los agentes farmacológicos sobre el sistema Renina – Angiotensina.....	94
Fig. 23.- Desarrollo de la terapia antihipertensiva.....	95
Fig. 24.- Algoritmo de estrategias de diagnóstico y monitoreo del paciente con proteinuria.....	102

I.- INTRODUCCIÓN

En los últimos años, debido a los avances médicos, nutricionales y cultura del cuidado de las mascotas, cada vez son más los pacientes caninos que son llevados a consulta por problemas crónicos degenerativos, entre los más comunes se encuentran problemas de insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, diabetes *mellitus*, neoplasias, enfermedades articulares y enfermedades neurológicas. Sin embargo, en ocasiones los médicos veterinarios no diagnostican la causa principal del deterioro del paciente, o no es de su conocimiento el tipo de pruebas diagnósticas a realizar en cada caso.

Las enfermedades que afecta al riñón, son frecuentes en la clínica de pequeñas especies y en la actualidad existe una amplia gama de pruebas para determinar de forma específica la causa de la enfermedad y la dimensión del daño.

El riñón es un órgano regulador, secretor y excretor, por lo que es muy importante para mantener la homeostasis del paciente. Alteraciones en el organismo repercuten en el riñón, y lo que pasa en el riñón repercute en todo el organismo. Lamentablemente las nefronas no se regeneran, entonces si un conjunto de nefronas sufre un daño, las nefronas restantes se adaptarán para mantener el equilibrio homeostático. Lamentablemente hasta que más del 70 % del riñón sufrió daño, comienzan a manifestarse signos clínicos, y afecciones metabólicas que son causa de consulta veterinaria. El diagnóstico temprano del paciente con daño renal es muy importante para comenzar con la implementación de estrategias terapéuticas integrales, para evitar daño o lesión a nefronas sanas y tratar de conservar la función renal de la mejor manera posible, durante más tiempo, lo que se traduce en un menor deterioro del paciente con una enfermedad crónico degenerativa no curable.

La proteinuria es un hallazgo que se reporta comúnmente en el urianálisis (UA) realizado en perros, aunque dicho hallazgo puede ser irrelevante. La elaboración e integración de todos los resultados que se obtienen del UA ayudarán a determinar el tipo de proteína presente en la orina.

La determinación específica de albúmina en orina (albuminuria) de origen renal es el reflejo de un posible daño glomerular, tubular o ambos, que se manifiesta desde etapas muy tempranas de la enfermedad renal y que se utiliza como herramienta para estadificar y monitorear la progresión del paciente canino con daño renal.

Anteriormente el diagnóstico y la evaluación del paciente con falla renal se iniciaban en el mejor de los casos con una historia clínica (HC), examen físico general (EFG), hemograma (Hg), UA, y bioquímica sanguínea sérica (BQS), lo cual sigue siendo la base. Sin embargo, en la actualidad y parte de este trabajo es resaltar la importancia que tiene la evaluación de la proteinuria de origen renal como herramienta en el diagnóstico temprano y monitoreo de pacientes con falla renal. Así como la estrecha relación con problemas como la hipertensión vascular, la cual es causa y consecuencia de daño renal en perros, por lo que es necesario un diagnóstico integral, manejo terapéutico y evaluaciones periódicas, para realizar modificaciones en el tratamiento, y ofrecer al paciente una mejor calidad de vida.

La terapéutica del paciente con proteinuria de origen renal es diversa, será importante evitar la progresión del daño renal y tratar la enfermedad causante del daño a riñón. Por lo que puede ser necesario el manejo farmacológico, nutricional y en algunos casos el quirúrgico.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Generales

Realizar una revisión bibliográfica para conocer las diferentes causas de proteinuria en perros y su repercusión clínica.

Proponer un plan diagnóstico en los pacientes que presentan proteinuria o enfermedades sistémicas que causan daño renal.

2.2 Objetivos Específicos

Conocer la morfofisiología ultraestructural de la nefrona.

Establecer la patogenia que desencadena una proteinuria

Establecer mediante la revisión bibliográfica los factores que favorecen la presentación de proteinuria.

Proponer un protocolo el cual especifique el tipo de pruebas y el orden en el que se tienen que realizar, para el tratamiento de la proteinuria.

III. JUSTIFICACIÓN

La proteinuria es un hallazgo común en el examen químico de sangre y tiene diversas implicaciones dependiendo de su origen, desde un artefacto irrelevante hasta un dato importante para comenzar a actuar lo antes posible, para salvaguardar la salud y vida del paciente. Es importante establecer un plan diagnóstico en el paciente con proteinuria, para realizar cada prueba en su momento, e integrar la información proporcionada por las diferentes pruebas diagnósticas, se debe tratar realizar las pruebas más invasivas al final, y así, evitar mayores consecuencias en el paciente y gastos excesivos del propietario. La poca información acerca del tema, así como la inadecuada interpretación e integración de los resultados, genera la necesidad del presente trabajo.

IV. MARCO TEÓRICO.

El entendimiento de la anatomía, fisiología, histología entre otras ramas de la medicina veterinaria, es indispensable para comprender y diagnosticar de forma temprana, diversas anormalidades. A continuación se abordaran las bases para un mejor entendimiento de la proteinuria.

4.1 Anatomía del sistema urinario

La anatomía e histología del sistema urinario, es muy compleja, debido a la especificidad de las diversas funciones que realiza para mantener la homeostasis del organismo.

4.1.1 Riñones

Los riñones son un par de estructuras de color marrón rojizo (Fig. 1- 5), hipoaxiales (bajo del eje del esqueleto), a cada lado de la columna vertebral (subvertebral). Cada riñón tiene un polo craneal y un polo caudal, un borde medial y uno lateral y una superficie dorsal y una ventral. Los extremos craneales y caudales están unidos por un borde lateral convexo. El borde medial tiene una muesca, espacio que se denomina hilio. Este hilio renal contiene el uréter, la arteria y vena renal, vasos linfáticos y nervios. De estas estructuras la arteria renal es la más dorsal y la vena renal es la más ventral. Los nervios y vasos linfáticos se encuentran en estrecha relación con la vena renal (Bulger *et al.*, 1979; Frandson y Spurgeon, 1995; Evans; 2013). Ambos riñones son retroperitoneales, la cara dorsal está en contacto con los músculos hipoaxiales lumbares (sublumbares) y rodeados por grasa, la superficie ventral está cubierta por peritoneo parietal transparente. A cada lado de la aorta y vena cava caudal. (Ellenport 2001, Evans 2013). Ambos riñones tienen forma de habichuela, de superficie lisa, gruesos dorsoventralmente, la superficie dorsal de cada riñón es menos convexa que su superficie caudal, el polo craneal de cada riñón está cubierto con peritoneo en la superficie dorsal y ventral. Sin embargo sólo la superficie ventral del polo caudal está cubierta por peritoneo. Los riñones se encuentran en una posición oblicua inclinados craneoventralmente. El riñón derecho está más firmemente adherido a la pared dorsal que el izquierdo y tiene un

área retroperitoneal correspondientemente mayor. Ambos riñones están revestidos con una cápsula fibrosa rodeada por tejido adiposo y está sostenido en posición por la fascia

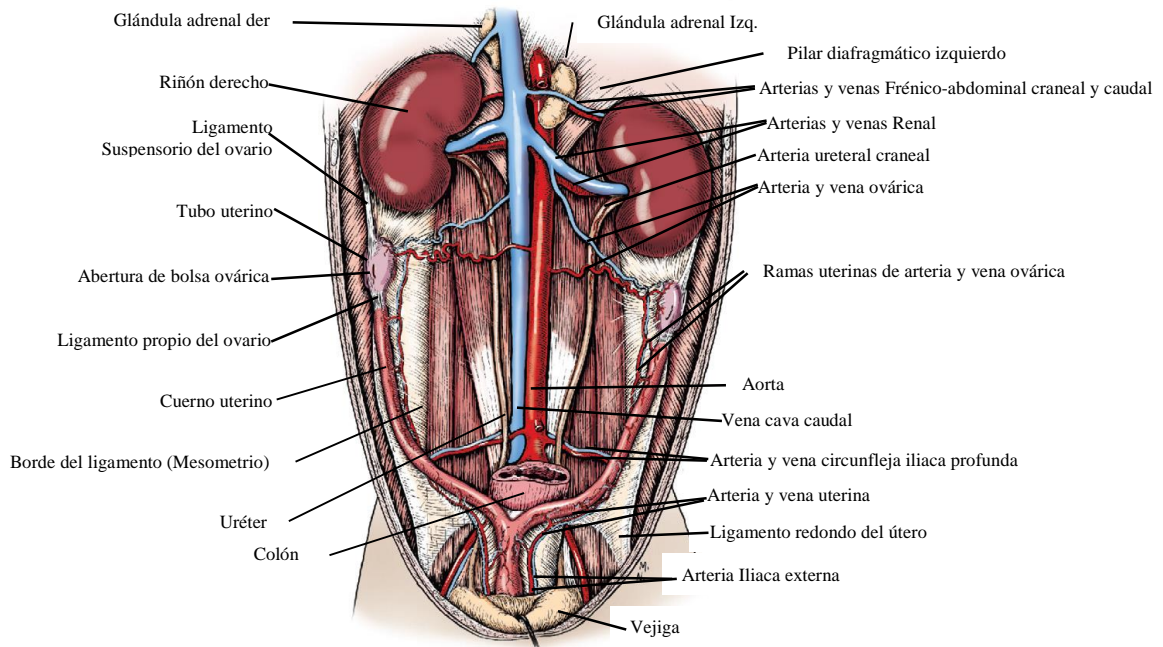


Fig. 1.- Aspecto ventral del sistema urogenital de la hembra. Tomado de Evans (2013).



Fig. 2. Radiografía ventrodorsal con medio de contraste de riñón y uréter izquierdo. Tomado de Evans (2013).

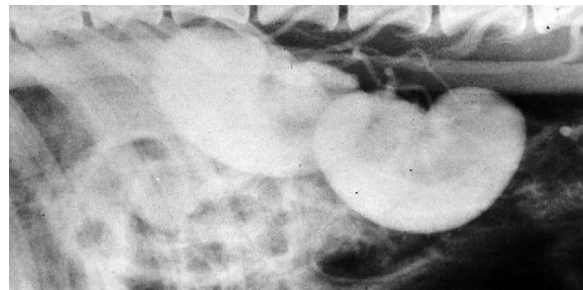


Fig. 3. Radiografía lateral izquierda derecha con medio de contraste de abdomen. El riñón derecho está más firmemente unido a la pared dorsal y es más craneal que el riñón izquierdo. Tomado de Evans (2013).

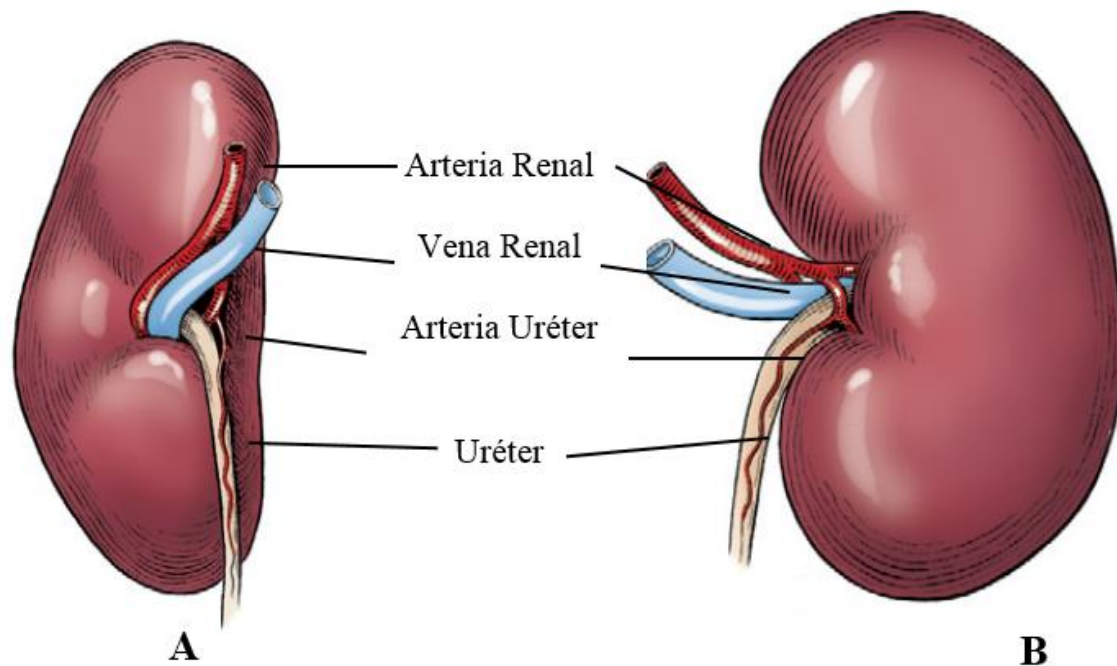


Fig. 4. Relación de vasos del hilio con el riñón derecho
 A, Aspecto medial B, Aspecto dorsal. Tomado de Evans (2013).

transversal. No se encuentran fijos de forma rígida y pueden moverse durante la respiración o pueden desplazarse por el estómago lleno. En algunos animales delgados es posible palpar los riñones, especialmente el riñón izquierdo (Fig. 1). El riñón derecho se encuentra más craneal que el izquierdo y está en contacto con el hígado. Se ha observado algunos efectos de la postura en la posición radiográfica del riñón (Finco, 1971; Grandage, 1975). El riñón de un perro de talla promedio mide de 6 a 9 cm de largo, 4 a 5 cm de ancho y 3 a 4 cm de espesor. El peso promedio de un riñón recién extirpado es de 25 a 35 gr. (Bulger *et al.*, 1979; Evans, 2013), o el 0.5% del peso corporal (Ellenport, 2001).

4.1.1.1 Fijación

Una delgada cápsula fibrosa fina (cápsula fibrosa), recubre la superficie del riñón. La cápsula se continúa en el hilio en las paredes del seno hasta formar parte de la adventicia de la pelvis renal. También reviste los vasos renales y los nervios antes de que se adentren en el seno. La cápsula fibrosa de los riñones es fácilmente extraíble, excepto en el seno renal,

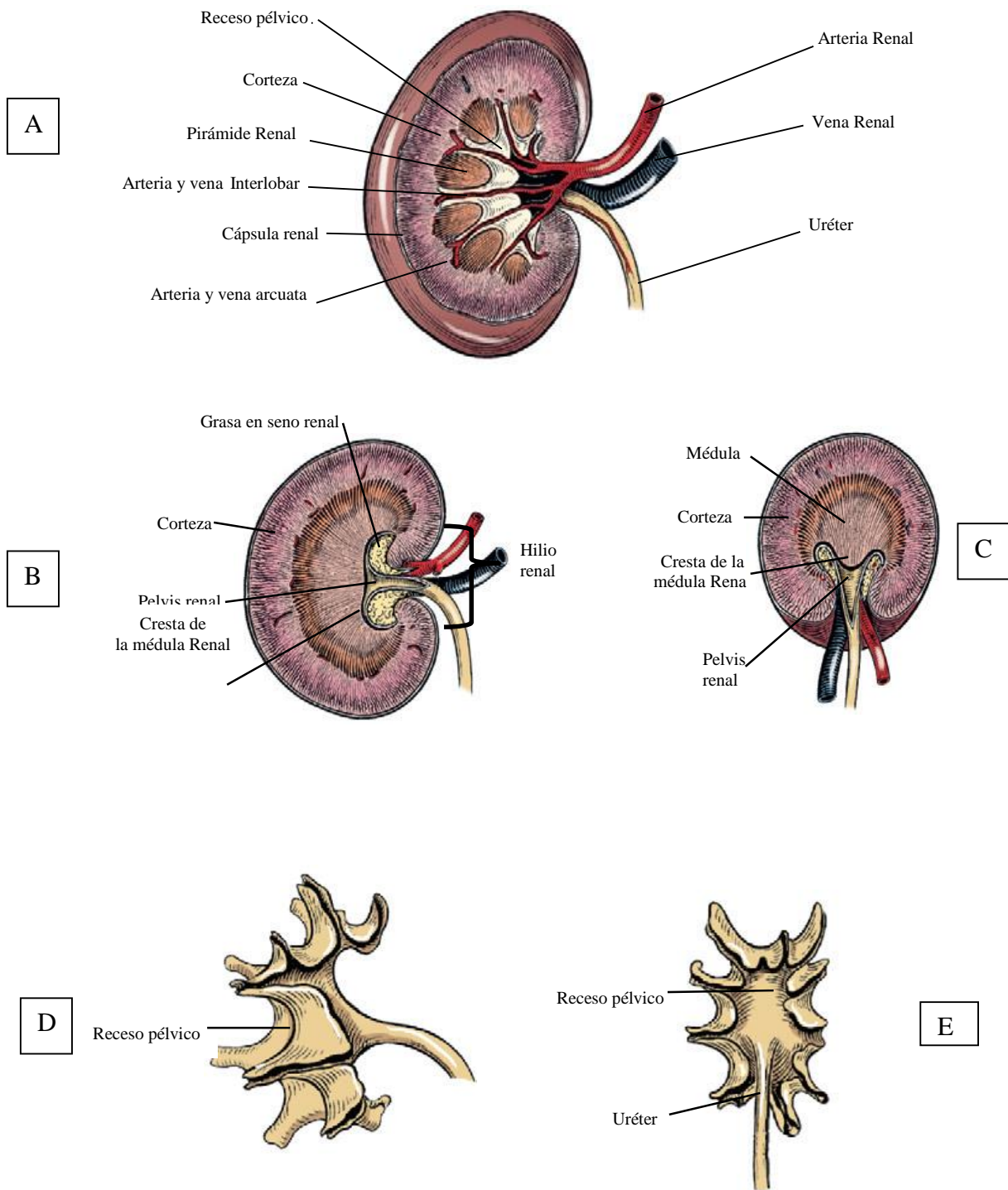


Fig. 5. Detalles de la estructura del riñón. A, Aspecto Dorsal disecado en plano dorsal. B, Aspecto dorsal disecado en el plano medio dorsal superficie interna. C, Sección transversa. D, Molde aspecto dorsal pelvis renal. E, Molde aspecto medial pelvis renal. Tomado de Evans (2013).

donde se adhiere a los vasos sanguíneos y pelvis renal. Al exterior de la cápsula fibrosa el riñón se encuentra incrustado parcialmente en la grasa de la cápsula adiposa, y esta se extiende a través del hilio en el interior del seno (Evans, 2013)

4.1.1.2 Posición y Relaciones

La superficie craneolateral del riñón izquierdo está en contacto con el extremo dorsal de la superficie medial del bazo, así como con el omento mayor y la curvatura mayor del estómago. Cranealmente está en contacto con el lóbulo izquierdo del páncreas y la glándula adrenal izquierda. Dorsalmente, la cápsula adiposa del riñón está relacionada al cuadrado lumbar, transverso abdominal y músculo psoas, así como con la capa profunda a la fascia toracolumbar, subyacente a la grasa retroperitoneal o perirrenal. Caudalmente el riñón izquierdo de las hembras está en contacto con el colon descendente y el mesovario. El peritoneo sobre la superficie ventral se fusiona con el peritoneo (ligamento) suspensorio del ovario. En los machos el peritoneo renal es reflejado sobre el cuerpo de la pared dorsal como peritoneo parietal, medialmente el riñón izquierdo del macho está relacionado a la glándula adrenal izquierda y al colon descendente, mesocolon y duodeno ascendente. El colon descendente esta también relacionado a la superficie ventral del riñón. El borde medial del riñón izquierdo está localizado aproximadamente a 1 cm de la línea media dorsal en perros de talla mediana; el polo craneal esta aproximadamente a 5 cm al tercio dorsal de la última costilla.

El polo craneal del riñón derecho está en contacto con la fosa del proceso caudado del hígado. A nivel de la décimo tercer costilla, puede estar unos pocos centímetros craneal o caudal en función del llenado gástrico, o en el sexo femenino, la distensión uterina. Puede estar en contacto con el diafragma y los músculos retractores de las costillas. La glándula suprarrenal derecha está en contacto con el polo craneal del riñón derecho, la vena cava se encuentra en el borde medial y ventralmente está en contacto con el lóbulo derecho del páncreas y el colon ascendente. El riñón tiene una muesca o cavidad en su borde medial al cual se le conoce como hilio renal (Fig. 3 -5), que como se mencionó anteriormente, consta de las paredes del seno renal, en cual contiene la pelvis renal, una variable cantidad de tejido adiposo, ramas de la arteria y vena renal, vasos linfáticos y nervios. Después de que pasan a través del seno, los vasos y nervios entran en el parénquima del riñón. La pelvis renal es un

embudo que recibe la orina de los ductos papilares del riñón para llegar a los uréteres. La pelvis del riñón es alargada en una dirección cráneo caudal, y está curvada para ajustarse con el borde lateral del riñón. Se extiende en el parénquima renal tanto dorsal como ventralmente, formando divertículos y recovecos llamados recesos pélvicos. En general, existen 5 a 6 escotaduras que rodean periféricamente desde cada borde de la pelvis (Evans, 2013)

4.1.1.3 Estructura

El parénquima renal está compuesto por una médula renal (interna) y una corteza renal (externa) (Fig. 5), cuando se corta de forma transversal (Fig. 5 C). Se aprecia la porción periférica o corteza granular, debido a la presencia de numerosos glomérulos renales y túbulos contorneados (nefronas). Cuando el riñón se corta en el plano dorsal, son evidentes numerosos extremos de arterias y venas arcuatas, evidentes en la unión córtico-medular. El grosor de la corteza renal es aproximadamente el mismo que el diámetro transversal de la médula renal. La superficie periférica de la corteza está cubierta por la cápsula fibrosa.

En un corte longitudinal del plano medio del riñón se observa la médula como una continua estructura estriada y su borde libre frente a la pelvis renal. Esto es la cresta renal (*cresta renalis*). La médula renal muestra las papilas (*renalis papila*) las cuales presentan formas de conos separados que se observan en la parte dorsal al realizar cortes longitudinales. Estas papilas renales son los vértices de las pirámides renales, la base de las cuales se encuentra a nivel de la corteza renal, estas pirámides se extienden desde la corteza dorsalmente y al ventralmente centro se fusiona con la cresta renal. Un número variable de forámenes papilares se abren sobre el borde de la cresta renal en la pelvis renal. Estos son las aberturas de los ductos papilares, por los cuales pasa la orina a la pelvis renal, para posteriormente ser conducida al uréter, Estos forámenes conforman el área cribosa de la cresta renal. Las papilas renales de las pirámides están rodeadas por extensiones de la pelvis renal llamada recesos de la pelvis, pero no hay forámenes papilares en estas papilas. (Evans, 2013)

4.1.1.4 La Nefrona

La unidad funcional del riñón es la nefrona. De acuerdo a su localización en el riñón encontraremos 2 tipos de nefronas: corticales y yuxtamedulares (Verlander, 1996)

La nefrona (Fig. 6) es un continuo tubo retorcido que sirve para la producción de orina, la regulación del volumen y la composición de fluido extracelular (Reese, 1991). Hay aproximadamente 500,000 nefronas en el riñón del perro. Cada nefrona comienza en el glomérulo que es una red sanguínea que se invagina en una cápsula doble (cápsula glomerular), formando una esfera. El glomérulo y la cápsula juntos forman el corpúsculo renal (Fig. 6). Los corpúsculos renales están presentes en la corteza pero no en la médula. En orden desde la cápsula glomerular a los túbulos de recolección y túbulos papilares de la médula renal proximal, la nefrona se componen de: túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulos colectores (Evans, 2013).

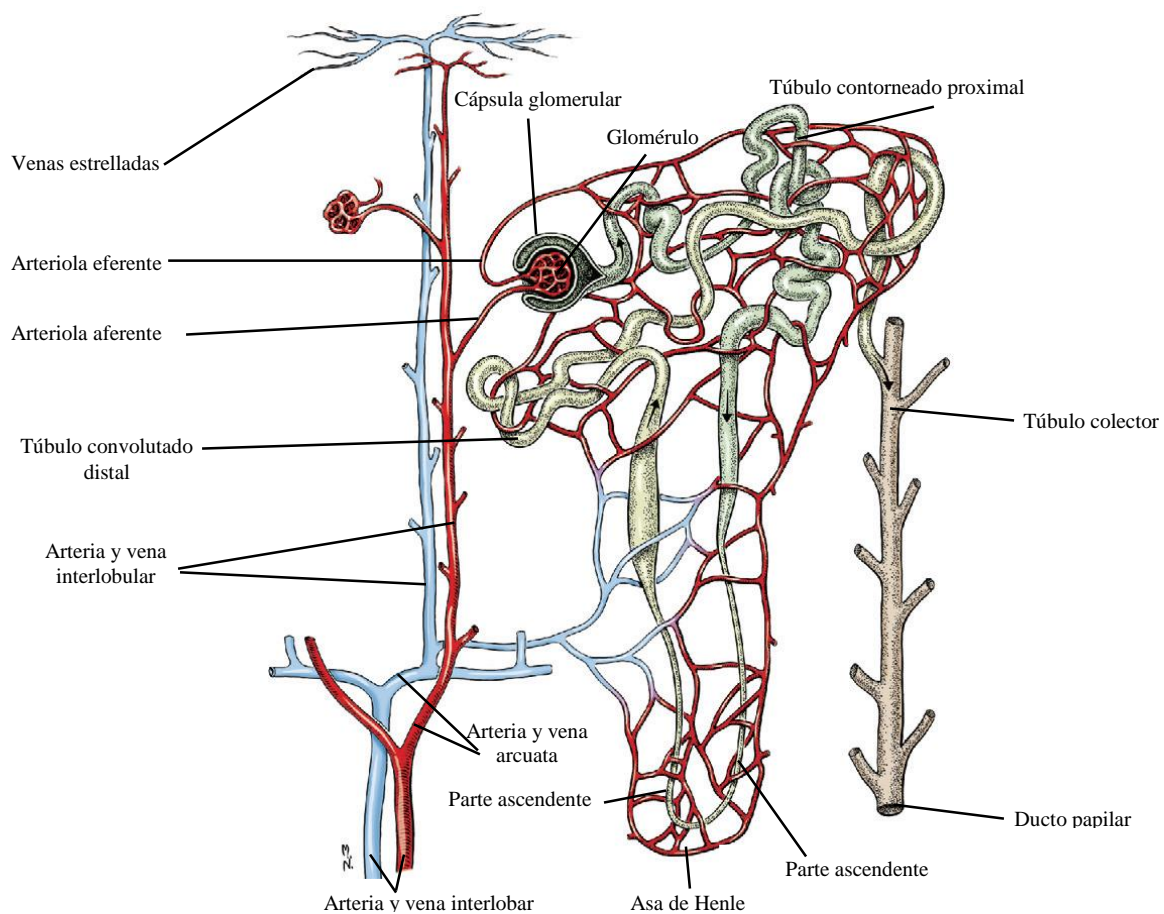


Fig. 6. Esquema de los vasos alrededor de la nefrona y túbulos renales. Tomado de Evans (2013).

4.1.1.5 Vasos y Nervios

El riñón es un órgano altamente vascularizado, brevemente la sangre de la aorta entra a la arteria renal, pasa a las arterias interlobares, arterias arcuatas, arterias interlobulares y finalmente al glomérulo vía arteriola eferente. Las arteriolas eferentes dejan los glomérulos y se dirigen directamente a la capa externa de la médula, dando lugar a una red de capilares que se extienden en el extremo apical de la pirámide o directamente se ramifican en capilares intertubulares.

La arteria renal se bifurca en rama dorsal y ramas ventrales. El sitio de bifurcación es extremadamente variable, las variaciones en la arteria renal son comunes, que van desde un único vaso a uno con numerosas ramificaciones o arterias renales completamente dobles. Las dos ramas principales de la arteria renal, ramas terminales, se dividen en 2 ó 4 arterias interlobulares. Estas se ramifican formando otro arco de arterias en la unión cortico-medular. Las arterias arcuatas o arciformes, irradian hacia la periferia de la corteza, donde nuevamente se dividen en numerosas arterias lobulares y posteriormente se dividen en arteriolas aferentes para suministrar a los glomérulos y de estos las arteriolas eferentes. El diámetro promedio de un glomérulo en un perro de 15 kg, es de 170 micras, y posee alrededor de 408,100 glomérulos en un riñón.

El drenaje venoso del riñón se deriva de numerosas venas estrelladas en la cápsula fibrosa, (tienen su origen en la cápsula renal, donde forman grupos de cuatro a cinco que se dirigen hacia el centro del órgano, en forma radiada. Constituyen las estrellas de Verheyen, de cuyo vértice parten las venas interlobulillares). Estas se conectan con las venas de la cápsula adiposa y desembocan en interlobulares, arcuatas e interlobares, antes de entrar en el tronco principal de la vena renal, la cual se une a la vena cava caudal. Los vasos venosos arciformes (arcuatas) a diferencia de sus homólogas arteriales, se unen para formar laboriosos arcos. Las venas arcuatas se extienden en la médula para unirse a partes dorsales y ventrales del riñón. El sistema vascular del riñón del cachorro es diferente al del adulto. La diferencia más obvia es la falta de capilares peritubulares en toda la corteza. En su lugar estaban grandes vasos sinusoidales, que se continuaban directamente con el sistema venoso. La disposición vascular de las arteriolas eferentes y los vasos sinusoidales parecen funcionar como una derivación postglomerular. El análisis de los tiempos de tránsito de la arteria a vena, es de segundos.

Los linfáticos capsulares y parénquimatosos están conectados a los plexos interlobulares que pasan a troncos que salen del riñón en el hilio. Terminan en los ganglios linfáticos lumbares. Según Peirce (1944), los linfáticos en el riñón acompañan en una red irregular a los vasos interlobulares, arcuatas e interlobares. La red periarterial es más gruesa que la red venosa. Linfáticos corticales y perirenales se anastomosan. Un plexo renal, rodea las arterias renales que entran en el seno renal. Este plexo consiste en axones simpáticos posganglionares, con sus cuerpos celulares en los ganglios aorticorreanales. El plexo también contiene los axones preganglionares parasimpáticos del nervio vago. La inervación se proporciona a las nefronas, vasos sanguíneos y el músculo de la pelvis renal (Evans, 2013)

4.1.2 Uréteres

Los uréteres (Fig. 1, 2, y 7) se encargan de llevar la orina de los riñones a la vejiga. El diámetro de un uréter es de 0.6 a 0.9 cm cuando esta distendido. La longitud del uréter depende del tamaño del animal, en promedio de 12 a 16 cm en un perro de 15 kg. El uréter derecho es ligeramente más largo que el izquierdo debido a que el riñón derecho tiene una posición más craneal. La parte abdominal del uréter es retroperitoneal y comienza en la pelvis renal, la cual recibe orina de la cresta renal, corriendo caudoventralmente y medialmente hacia la vejiga urinaria, fijado dorsalmente por el músculo psoas y ventralmente por el peritoneo (Fig. 1). Los uréteres se encuentran dorsal a los vasos testiculares en el macho y a la arteria y vena ovárica y en la hembra. El uréter derecho se encuentra en estrecha relación a la vena cava y está entre 1 a 2 cm lateral a la aorta. Los uréteres pasan ventral a la iliaca circunfleja profunda y arterias y venas iliacas externas. Los uréteres entran en la vejiga de forma oblicua y después de un curso corto intramural, abren por medio de una doble hendidura de orificios (Evans, 2013).

4.1.2.1 Estructura

La pared muscular del uréter se divide en tres capas delgada: la longitudinal externa, circular media y longitudinal interna. Sólo las fibras longitudinales están presentes en el cruce del uréter con la vejiga. La mucosa ureteral (túnica mucosa) se compone de epitelio de transición (Evans, 2013).

4.1.2.2 Vasos y Nervios

La arteria craneal ureteral se deriva de la arteria renal, mientras que la arteria ureteral caudal se deriva de la arteria prostática o vaginal. Las arterias craneales y caudales se anastomosan en el uréter, las arterias ureterales tienen homólogas venosas. Los nervios autónomos del uréter provienen del plexo celiaco y pélvico (Evans, 2013).

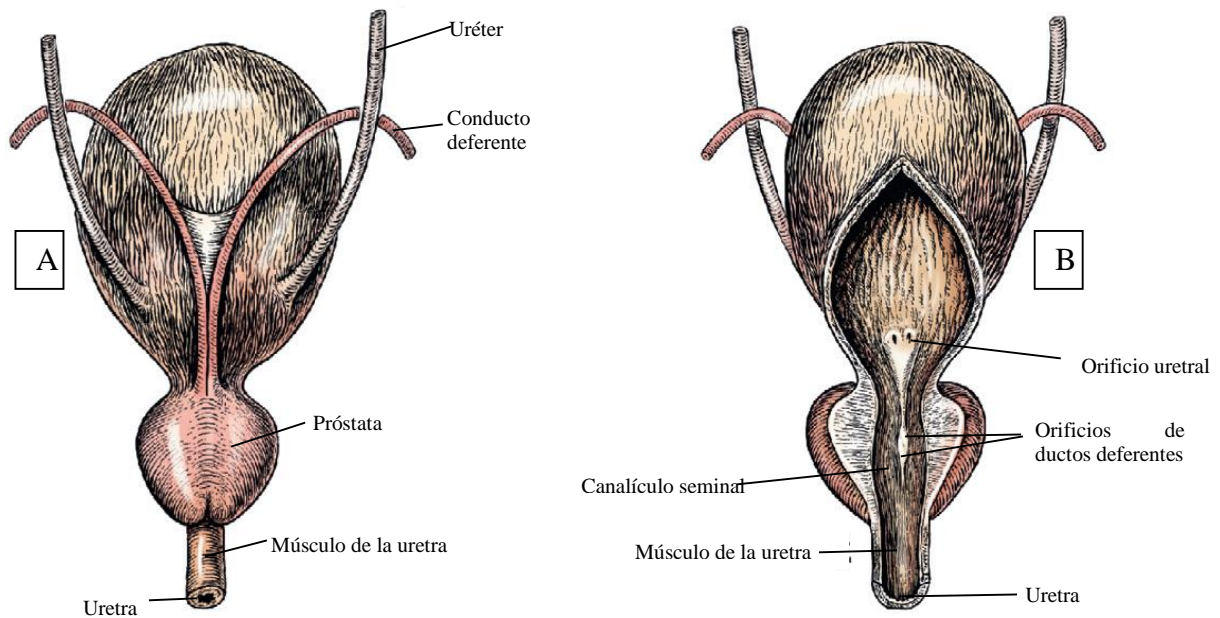


Fig. 7. Vejiga y Próstata. A, Aspecto dorsal. B, Parcialmente abierta aspecto ventralmente. Tomado de Evans (2013).

4.1.3 Vejiga Urinaria

La vejiga urinaria (Fig. 7), es un órgano músculo-membranoso hueco que varía de forma, tamaño y posición, dependiendo de la cantidad de orina que contenga. La vejiga en un perro de 10 kg es capaz de contener de 100 a 120 ml de orina sin ser excesivamente distendida. Cuando se encuentra relajada la vejiga de un perro de 10 kg mide 17.5 cm de diámetro por 18 cm de longitud. Cuando se contrae 2 cm de diámetro por 3.2 de longitud. Arbitrariamente la vejiga puede dividirse en un cuello, que conecta con la uretra, un cuerpo

y una parte craneal ciega que es el vértice. El peritoneo visceral de la superficie ventral de la vejiga se separa del peritoneo por la superficie parietal de la pared abdominal, justo craneal al pubis. Con frecuencia el epiplón mayor ocupa el espacio entre estas capas peritoneales. El ligamento mediano de la vejiga conecta la superficie ventral de la vejiga con la línea alba y sínfisis púbica. Dorsalmente la vejiga está en contacto con el intestino delgado (yeyuno y con frecuencia íleo) y craneal con el colon descendente y bifurcación de los cuernos uterinos. En los machos los conductos deferentes se posicionan dorsalmente. Mientras que en la hembra el cuello uterino y el cuerpo del útero están en contacto con la superficie dorsal de la vejiga. Cuando está vacía, la vejiga se encuentra casi en su totalidad, dentro de la cavidad pélvica. El espacio a cada lado de la vejiga está ocupado por el intestino delgado (Evans, 2013).

4.1.3.1 Estructura

Existen tres capas en la pared de vejiga urinaria, similar a la disposición de las fibras musculares en el uréter: capas longitudinales exterior e interior y una capa circular media relativamente gruesa. Todas las fibras musculares adquieren una apariencia oblicua en la unión vejiga uretra. Este músculo de la vejiga a menudo se refiere como músculo detrusor. La túnica mucosa de la vejiga urinaria, como la del uréter y la pelvis renal, se compone de epitelio de transición. Cuando la vejiga está vacía los pliegues son irregulares pero desaparecen cuando esta distendida. Una laxa capa submucosa se encuentra entre la mucosa y muscular. Internamente, una zona triangular cerca del cuello de la vejiga se denomina triángulo vesical. En el ápice del triángulo se encuentra el orificio de la uretra, y la base se indica mediante una línea que conecta los orificios ureterales. Esta zona está libre de los pliegues de la mucosa característicos, pero crestas poco desarrolladas convergiendo hacia la cresta uretral, denotan los límites del triángulo (Evans, 2013).

4.1.3.2 Fijación

La reflexión del peritoneo desde la superficie lateral y ventral de la vejiga a las paredes laterales de la pelvis y a la pared abdominal ventral es conocida como ligamentos de la vejiga. Estos constan de capas dobles de peritoneo y vasos sanguíneos separados e intercalados con nervios, vasos linfáticos, y tejido adiposo, así como por los uréteres, conductos deferentes y vestigios de estructuras embrionarias. El mayor pliegue peritoneal, el

ligamento mediano de la vejiga, se refleja de la superficie ventral de la vejiga a la sínfisis pélvica, línea alba de la pared abdominal y cranealmente hasta el ombligo. De posición mediana y forma triangular.

En el feto el ligamento mediano contiene el uraco (tallo de la alantoides embrionario) y arterias umbilicales. Normalmente, estas desaparecen poco después del nacimiento, dejando sólo el pliegue peritoneal. Un vestigio fibroso del uraco a veces puede encontrarse en el borde libre del ligamento. En un perro de tamaño promedio el ligamento tiene su mayor altura en sentido caudal (6 cm) y se estrecha cranealmente para formar un ángulo agudo con la pared abdominal a nivel del ombligo. Caudalmente, se hallan los extremos de ligamentos aproximadamente en el nivel de la unión vaginovestibular en la hembra y a nivel del plano transversal medio de la glándula prostática en el macho. Los ligamentos laterales de la vejiga, conecta las superficies laterales de la vejiga, hasta las paredes laterales de la pelvis. También son de forma triangular (Evans, 2013).

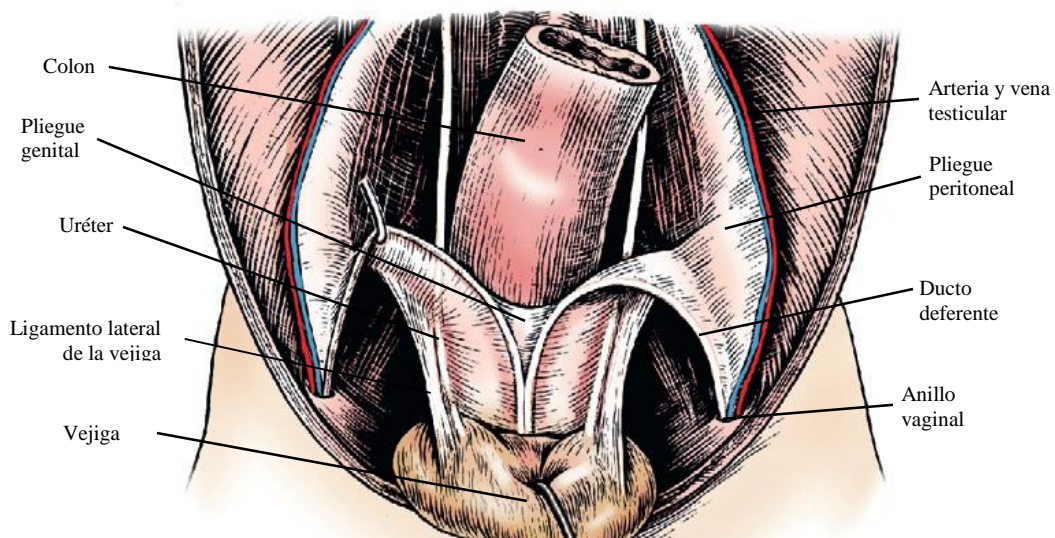


Fig. 8. Ligamento urogenital del macho, aspecto ventral. Tomado de Evans (2013).

El ligamento lateral de la vejiga (Fig. 8) contiene el ligamento redondo de la vejiga y el ligamento del uréter. En el feto cada ligamento lateral contiene una gran arteria umbilical que se extiende a lo largo de la vejiga craneal rudimentaria, corre por el ligamento medio hasta el uraco umbilical. El uraco es el tallo de la alantoides, que conecta desde el vértice de la

vejiga rudimentaria a la porción alantoidea de las membranas fetales. Antes del nacimiento, las arterias umbilicales (ramas bilaterales de las arterias ilíacas internas) llevan la sangre del feto a la placenta y son componentes del cordón umbilical. Cuando el cordón umbilical se corta al nacer, las arterias se retraen y convierten en cuerdas fibrosas entre la vejiga y el ombligo, que desaparecen en el perro joven y rara vez son visibles en perros adultos. El lumen estrechado de cada uno de los restos de la arteria umbilical está presente entre la arteria ilíaca interna y la vejiga, de donde emerge la relativamente pequeña arteria vesical craneal para vascularizar el ápice y el cuerpo de la vejiga. Los restos de estas arterias en los ligamentos laterales de la vejiga se conocen como los ligamentos redondos de la vejiga. El uréter y ligamento redondo de la cruz de la vejiga forman ángulos casi rectos entre sí en la amplia unión de los ligamentos laterales. El uréter es el más mesial de las dos estructuras. Los ligamentos de la vejiga en la hembra se entremezclan lateralmente con el ligamento ancho del útero (mesometrio), así como con la pared lateral de la pelvis. En el macho los uréteres y ductos deferentes cruzan entre sí unos pocos centímetros de la entrada de los uréteres hacia la vejiga. El conducto deferente es suspendido por el *mesoductus* deferente, un pliegue de peritoneo, que en las separa anillo vaginal del *mesorchium*, que es el pliegue peritoneal que contiene los vasos testiculares y nervios (Fig. 7). El conducto deferente y sus mesoductos deferentes ubicados en posiciones dorsal y caudal a los uréteres en los ligamentos laterales de la vejiga. El ligamento lateral de la vejiga es un corto pliegue de peritoneo que involucra al conducto deferente a cada lado de la vejiga. Este es el pliegue genital. En la hembra este pliegue genital se conecta entre los dos cuernos uterinos. El bolsillo peritoneal entre el recto y el pliegue genital y los dos ductos deferentes o la parte inicial de los dos cuernos uterinos, el útero y la vagina craneal se denomina bolsa rectogenital. Una pequeña bolsa pubovesical está presente entre la vejiga y sus ligamentos laterales y pubis (Evans, 2013).

4.1.3.3 Vasos y Nervios

La vejiga urinaria recibe su mayor suministro de sangre principalmente a través de las arterias vesicales caudales. Estas son ramas de la arteria vaginal o prostática que son ramas de la arteria pudenda interna de las ramas de las arterias ilíacas. La pequeña arteria vesical craneal suministra al ápice desde la umbilical. El plexo venoso de la vejiga urinaria

principalmente drena en las arterias pudendas. La linfa de la vejiga urinaria drena dentro de los nodos linfáticos hipogástrico y lumbar. La inervación de la vejiga es compleja tanto su compresión anatómica como fisiológica. La vejiga recibe inervación autonómica de neuronas eferentes viscerales generales simpáticas y parasimpáticas.

La inervación simpática funciona principalmente en el almacenamiento de la orina y la inervación parasimpática funciona principalmente en la evacuación de orina. Cuerpos celulares preganglionares simpáticos están localizados en las astas laterales de las primeras cuatro segmentos del cordón espinal lumbar. Axones preganglionares entran al abdomen a través del tronco lumbar simpático y nervios esplénicos, para hacer sinapsis en los cuerpos de axones posganglionares en el ganglio mesentérico caudal o en la pared de la vejiga. En el primer caso, axones posganglionares abandonan el ganglio mesentérico caudal como nervios hipogástricos del plexo pélvico, y están asociados a la arteria vaginal o prostática. Estos axones siguen las ramas de la arteria a la vejiga para inervar el músculo detrusor con sinapsis inhibitorias y el esfínter del cuello de la vejiga con sinapsis excitadoras. Los axones simpáticos preganglionares que no hacen sinapsis en el ganglio mesentérico caudal inervan la pared de la vejiga a través de nervios hipogástricos del plexo pélvico y sus ramas siguen a las arterias de la vejiga. La sinapsis ocurre en cuerpos celulares de axones posganglionares cortos dentro de la pared de la vejiga. Cuerpos celulares de axones parasimpáticos preganglionares están localizados en las astas laterales de los segmentos sacros de la médula espinal. Los axones preganglionares cursan dentro del nervio pélvico a través de ramas ventrales de nervios espinales sacros.

El nervio pélvico va del plexo pélvico y hace sinapsis en los cuerpos celulares de axones posganglionares en el ganglio del plexo pélvico o en cuerpos celulares de la pared de la vejiga. Los axones de estos cuerpos celulares posganglionares excitan al músculo detrusor causando contracción, lo que causa evacuación de la vejiga. El músculo estriado uretral, el cual funciona en el almacenamiento de la orina está inervado por neuronas eferentes somáticas, con cuerpos celulares en las astas ventrales del segmento sacro de la médula espinal. Sus axones se distribuyen a este músculo a través del plexo sacro y ramas del nervio pudendo. Los axones de neuronas aferentes viscerales que inervan la vejiga y la uretra revierten el efecto de las neuronas eferentes. Sus cuerpos celulares están en ganglios espinales lumbares craneales y sacros. Esta compleja vía refleja de inervación está bajo

control voluntario mediante la proyección de vías sensoriales de la médula espinal craneal, centros en el tronco cerebral caudal y vías caudales de neurona motora superior (Evans, 2013)

4.1.4 Uretra del macho

La uretra del macho (Fig. 9), transporta orina, semen y secreciones seminales al extremo distal del pene. En un perro adulto de 12 kg, la longitud promedio de la uretra es de 25 cm. Se divide en uretra pélvica y uretra peneana. En la porción pélvica se encuentra la uretra prostática, que pasa a través de la próstata, las paredes de la uretra prostática se

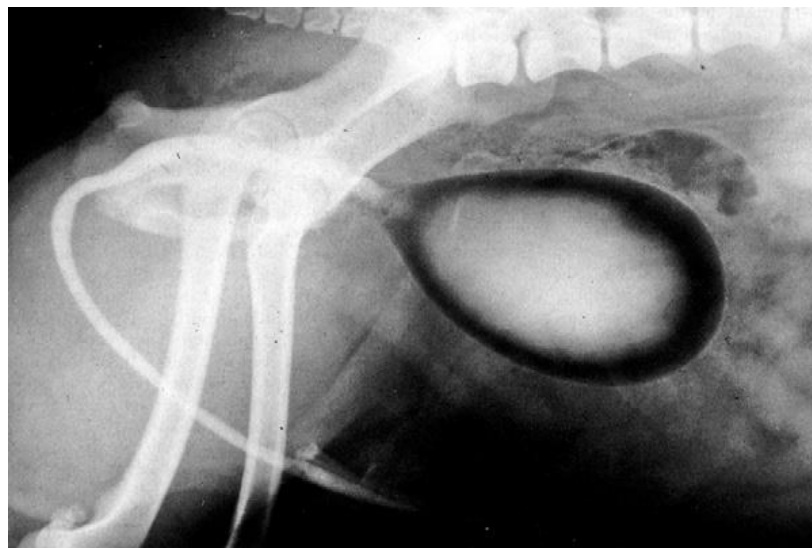


Fig. 9.- Radiografía lateral con medio de contraste de la vejiga y uretra del macho. Tomado de Evans (2013).

componen de un número variable de pliegues longitudinales en la mucosa. Si se encuentra distendida, los pliegues desaparecen excepto el de la parte dorsal de la cresta uretral. El montículo seminal es una aplicación ovalada, situada en el centro de la cresta de la uretra, que sobresale en el lumen de la uretra. Las ámpulas de los conductos deferentes abren a cada lado del montículo seminal. La abertura de cada conducto no suele ser visible macroscópicamente a menos que el salga fluido a través de los conductos y ampollas en la uretra. Numerosos conductos prostáticos también abren en la uretra adyacente y alrededor de la cresta de la uretra. En vez de ser redonda u ovalada, una sección transversal a través de la uretra prostática presenta forma de “U”. En el centro del montículo seminal presenta una abertura minúscula en un tubo pequeño, el útero masculino, que se extiende cráneo dorsal en

la próstata. El útero masculino también conocido como utrículo prostático, es un homólogo de la porción caudal de los conductos paramesonéfricos en la hembra. Caudal a la próstata, la uretra pélvica contiene el estrato esponjoso que es una capa delgada de tejido vascular. Este tejido cavernoso se continúa hasta la parte de la uretra peneana como el cuerpo esponjoso, el cual incluye su expansión en el arco isquiático como el bulbo del pene (Fig. 10).

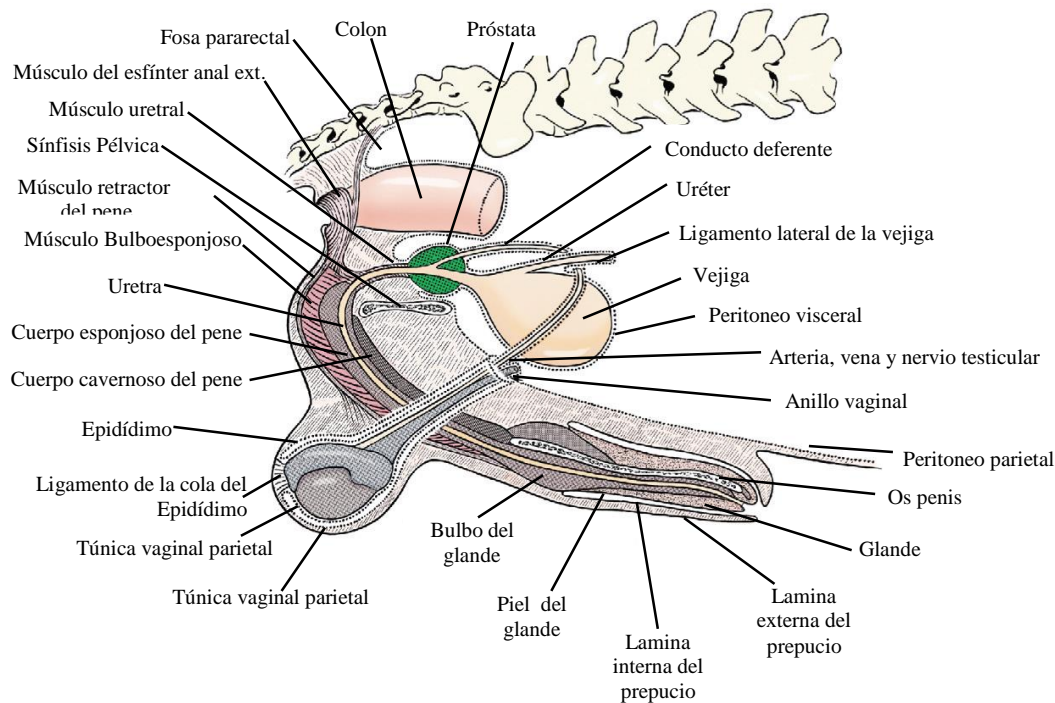


Fig. 10, Diagrama de los reflejos peritoneales y genitales del macho. Tomado de Evans (2013).

La uretra peneana es una continuación de la uretra pélvica localizada en la pelvis. Esta comienza en el arco isquiático, está cubierta del cuerpo esponjoso en su totalidad. En el arco isquiático el bulbo del pene es una expansión de este tejido esponjoso.

El estrato esponjoso de la uretra está compuesto por tejido vascular eréctil que es la continuación del cuerpo esponjoso del pene. Periférica a la capa vascular de la uretra pélvica, se encuentra una capa de glándulas uretrales que consiste en pequeñas glándulas aisladas ramificadas. La capa muscular o túnica muscular, se compone de músculo liso principalmente longitudinal, el cual se extiende desde la próstata, hasta el punto de inicio del

bulbo del pene. En la uretra pélvica, periférica a la capa de músculo liso, se presenta una capa de músculo estriado grueso, el cual consiste en fibras dispuestas transversalmente, que están separados dorsalmente por un fino rafé fibroso longitudinal (Evans, 2013)

4.1.4.1 Vasos y Nervios

La uretra prostática se nutre de la arteria prostática. El estrato esponjoso recibe irrigación de pequeñas arterias uretrales que son ramificaciones de las arterias pudendas, uretrales o prostáticas, la parte del pene se nutre a través de la arteria del bulbo del pene. Las venas uretrales son satelitales a las arterias, desembocan en la vena pudenda interna. Los músculos lisos de la uretra son inervados por los nervios autónomos derivados del plexo pélvico. El músculo estriado uretral está inervado por axones eferentes somáticos del nervio pudendo (Evans, 2013)

4.1.5 Uretra de la hembra

La uretra de la perra (Fig. 11 -12) correspondería a la parte preprostática de la uretra pélvica del macho. Es de aproximadamente 0.5 cm de diámetro y 7 a 10 cm de largo. Se origina en la vejiga urinaria cerca del borde craneal del pubis de la pelvis. Se extiende caudodorsalmente para entrar en el tracto genital caudal a la unión vaginovestibular en el tubérculo uretral. La pared dorsal está en estrecha relación con la pared ventral de la vagina. Estructuralmente la uretra femenina se asemeja a la uretra del macho. Está revestida por una membrana mucosa plegada, permitiendo que la luz uretral se amplíe considerablemente cuando está bajo presión. La mucosa no es glandular y la submucosa es altamente vascular. Los nódulos linfáticos están también presentes. La musculatura de la uretra femenina consiste en capas circulares longitudinales internas y externas de músculo liso. El músculo liso se hace menos visible cerca de la entrada de la uretra al vestíbulo. En el orificio uretral externo, está rodeado por músculo estriado voluntario y la superficie dorsal de la uretra, que está en estrecho contacto con el vestíbulo. Estas fibras circulares forman un esfínter prominente en el orificio externo (Evans, 2013).

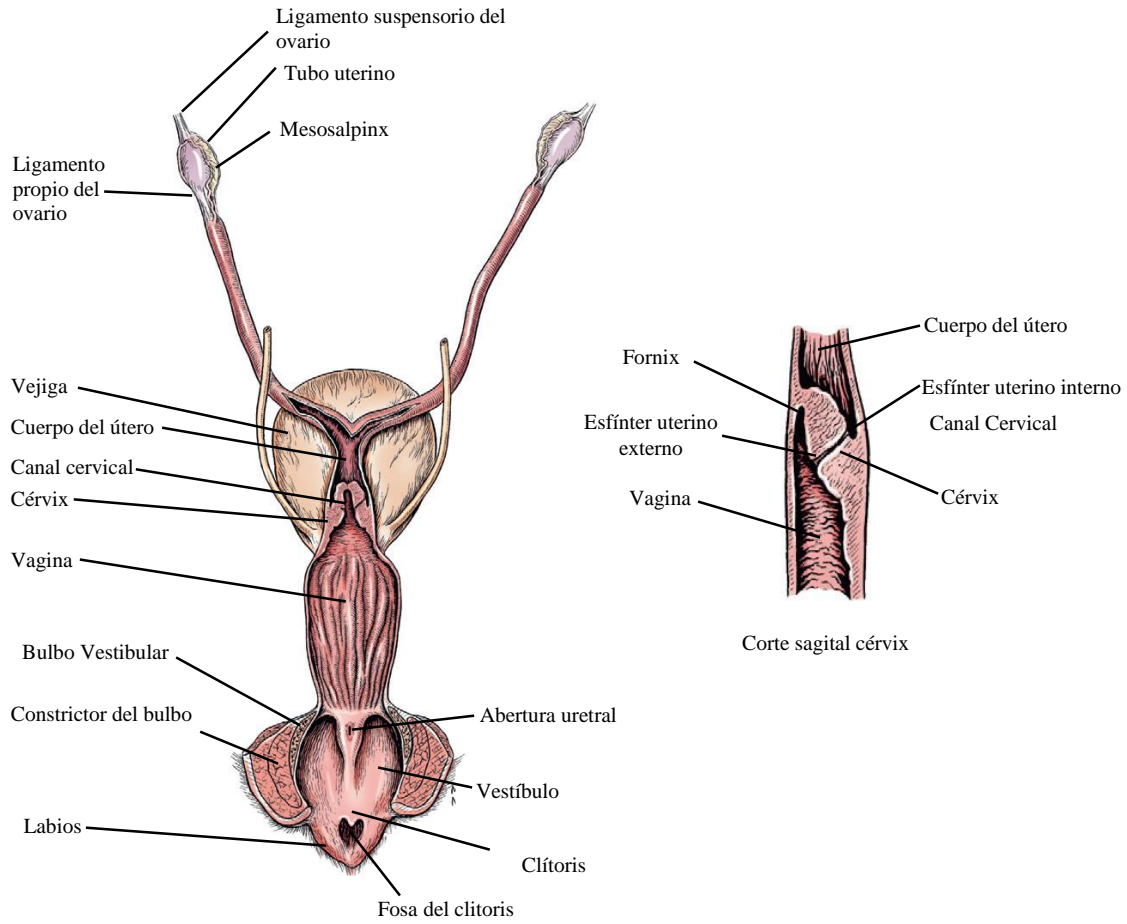


Fig. 11 Vista dorsal de los genitales de la hembra, parcialmente abierta en línea media. Tomado de Evans (2013).

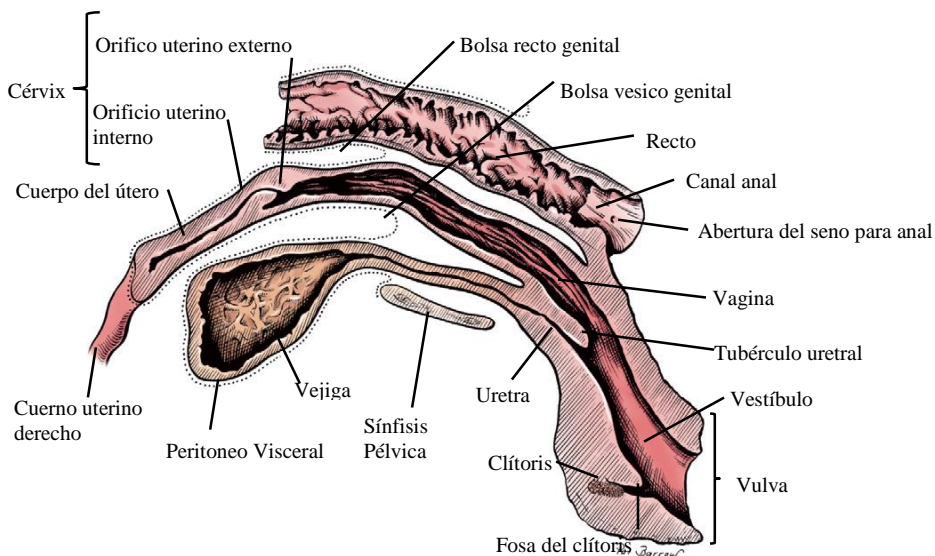


Fig. 12 Visceras pélvicas de la hembra. Sección media Vista lateral izquierda Tomado de Evans (2013).

4.1.5.1 Vasos y Nervios

Los genitales externos y la uretra de la hembra reciben sangre a través de las arterias vaginal y pudenda interna y externa. En la región inguinal la pudenda externa envía ramas de los labios mayores (arteria labial craneal), correspondientes a las ramas escrotales en el macho. La arteria vaginal nutre a la vulva por medio de las ramas vestibulares craneales y caudales. Ramas de la arteria perineal ventral irrigan a la parte dorsal de los labios. El clítoris es irrigado por ramas de la arteria pudenda interna, las que corresponderían a las arterias profundas del pene en el macho. La arteria pudenda interna suministra sangre al vestíbulo (homóloga a la arteria del bulbo en el macho) (Evans, 2013)

Las venas dorsales bilaterales se originan en el clítoris y se unen entre sí en el arco isquiático y luego se separan de nuevo (después de una distancia de 1 ó 2 cm) en las venas pudendas internas, las cuales desembocan en las venas ilíacas internas, las válvulas son evidentes en la mayoría de las venas incluyendo el tronco común de las venas dorsales del clítoris. Las arterias y venas dorsales del clítoris no son en realidad dorsales, se curvan alrededor de la parte ventral del arco isquiático y corren caudoventralmente a lo largo de la superficie ventral del clítoris (que correspondería al dorso del pene). El drenaje linfático es comparado con el de los genitales externos en el macho.

Los nervios sensoriales aferentes para los genitales externos son derivados de nervios pudendos. Sin embargo las ramas del nervio genitofemoral no llegan a los genitales externos. El glándula del clítoris es inervado por nervios sensoriales del pudendo (nervio dorsal del clítoris). Los impulsos motores al músculo de la uretra y los constrictores vulvares y vestibulares también provienen del nervio pudendo. La inervación autónoma de los genitales externos y la uretra en las hembras es a través del nervio hipogástrico y pélvico. Incluye fibras simpáticas que inervan la musculatura de los vasos sanguíneos que irrigan la musculatura de los vasos sanguíneos. (Evans, 2013).

En resumen, las generalidades en la histología del tracto urinario (uréteres, vejiga y uretra) son:

- Capa mucosa: la uretra y vejiga están recubiertas por un tipo de epitelio estratificado que es el epitelio transicional o urinario.

- El epitelio que recubre el interior de la uretra es un epitelio transicional cuando se inicia de la vejiga urinaria, después se transforma en un epitelio pseudoestratificado y cerca del meato urinario se transforma en epitelio estratificado escamoso. Existen pequeñas glándulas productoras de moco que protegen la uretra de la corrosiva orina.
- Capa muscular: Contiene fibras musculares longitudinales, circulares y espirales.
- Capa adventicia: está formada por tejido conjuntivo que recubre y la aísla del resto de tejidos.

4.2 Fisiología del sistema urinario

En el sistema urinario además de ser una vía de excreción de productos de desecho, presenta otras funciones. Específicamente el riñón interviene directamente en el equilibrio hidroelectrolítico, tensión arterial, así mismo, interviene en la síntesis de hormonas o vitaminas. Características que generan una interrelación estrecha de la función del riñón con la homeostasis del organismo. Por lo tanto alteraciones en la función del riñón repercuten en diversos órganos y en el metabolismo del paciente.

4.2.1 Generalidades de la Función renal

El riñón de los mamíferos es un órgano con una diversidad de funciones para mantener la homeostasis del cuerpo. Los dos riñones reciben aproximadamente el 25 % del flujo sanguíneo. No solo debe el riñón filtrar esta sangre con el fin de excretar los desechos metabólicos, sino que también debe retener aquellos materiales filtrados que son necesarios para el cuerpo, incluyendo proteínas de bajo peso molecular, agua y una variedad de electrolitos. También debe reconocer cuando existe un exceso de agua y electrolitos específicos y responder deteniendo la resorción o secretando de estas sustancias (Verlander, 1996)

Contribuye de manera sustancial en el mantenimiento de la homeostasis ácido-básica. Además en la producción y en la liberación de hormonas por el riñón que juegan una función vital en el control de la presión sanguínea sistémica y en la producción de glóbulos rojos. Con el fin de realizar estas misiones, el riñón se compone de una variedad extensa de tipos celulares, cada una encargada de un juego individual de funciones y diseñada para responder como se necesite a un complejo grupo de señales directas e indirectas. Estas células se encuentran acomodadas en un patrón particular para formar una unidad funcional del riñón llamada nefrona, que está compuesta por el glomérulo, donde se filtra la sangre, y de varios segmentos diferentes del túbulo renal, de donde se absorben las sustancias filtradas y donde los componentes plasmáticos son secretados hacia el interior del fluido tubular. Las nefronas se unen con el sistema de ductos colectores a nivel de la corteza, la cual atraviesa al riñón y termina en el conducto colector medular interno, en donde las alteraciones finales en el fluido tubular toman lugar para la formación de orina (Verlander, 1996).

El glomérulo (Fig. 13 y 14) es una red capilar modificada (también llamada penacho glomerular) que suministra un ultrafiltrado del plasma al espacio de Bowman, la zona más proximal del túbulo renal. Los dos riñones maduros producen entre ambos 120 L de ultrafiltrado todos los días. El filtrado glomerular (FG) depende del flujo sanguíneo glomerular, la presión de ultrafiltración y la superficie. Estos parámetros están íntimamente regulados a través de cambios en el tono de las arteriolas aferentes y eferentes (flujo sanguíneo y presión de ultrafiltración) y la contractilidad de las células mesangiales (superficie de filtración). Por su parte, el tono arteriolar y la contractilidad de las células del mesangio están modulados por factores neurohumorales, reflejos mientéricos locales y sustancias vasoactivas derivadas del endotelio como el óxido nítrico, la prostaciclina y las endotelinas. En condiciones normales, el endotelio glomerular ejerce propiedades antitrombóticas y antiadherentes para los leucocitos y plaquetas, impidiendo así una trombosis vascular inapropiada o una inflamación durante la filtración. Por otro lado, en glomérulos sanos no se filtran la mayoría de las proteínas plasmáticas ni las células sanguíneas, debido a las características fisicoquímicas y a la carga electrostática de la barrera de filtración glomerular; ésta se compone de endotelio glomerular fenestrado, membrana basal y prolongaciones y diafragmas en hendidura de las células epiteliales viscerales (podocitos). El epitelio parietal facilita la filtración glomerular al mantener la integridad del espacio de Bowman. Prácticamente toda lesión glomerular altera el filtrado glomerular o determina una aparición inapropiada de proteínas plasmáticas y células sanguíneas en la orina (Hugh, 1998).

La fase inicial de la formación de la orina consiste en la producción de grandes cantidades de un ultrafiltrado de plasma, esencialmente libre de proteínas en el espacio de Bowman. La frase “esencialmente libre de proteínas” implica que el filtrado glomerular no está en su totalidad libre de proteínas, sino que contiene cantidades extremadamente pequeñas de las mismas (Nolasco, 2009).

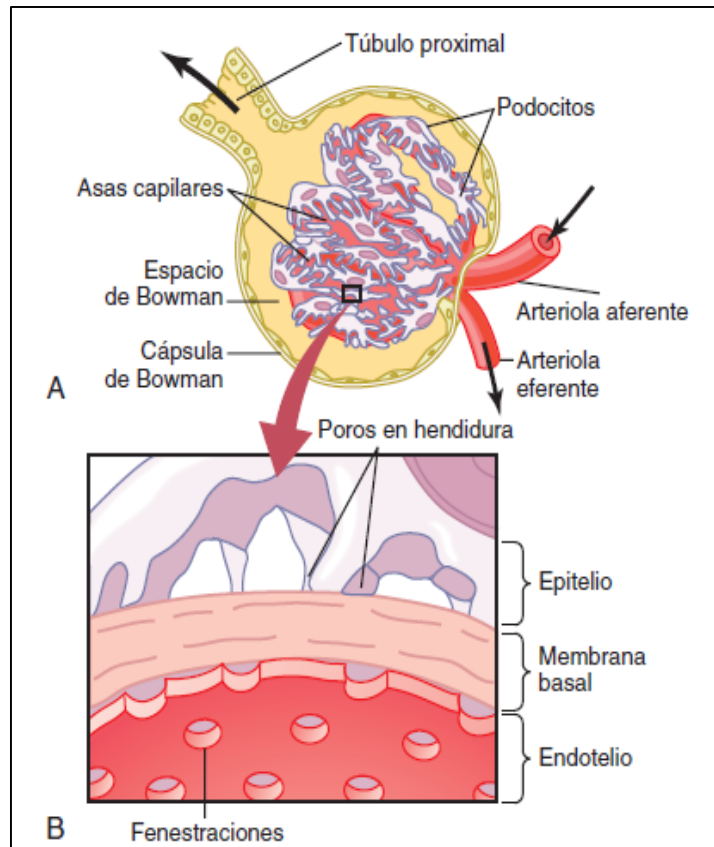


Fig. 13 A. Ultraestructura básica de los capilares glomerulares **B.** Sección transversal de la membrana capilar glomerular y sus principales componentes: el endotelio capilar, la membrana basal y el epitelio (podocitos). Tomado de Guyton y Hall (2011).

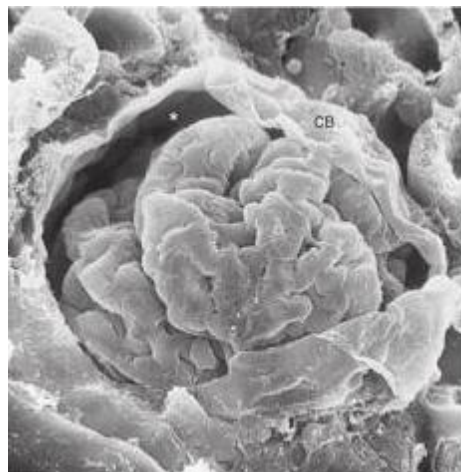


Fig. 14. Micrografía electrónica de barrido de un glomérulo. El ovillo glomerular es una compleja red de capilares encapsulados en células epiteliales viscerales y en la cápsula de bowman (CB), el espacio entre estas se denomina espacio de Bowman (asterisco); allí se recoge el filtrado glomerular y se vierte al tubo proximal (x 600 aumentos) Tomado de Verlander (1996).

Las características de la barrera de filtración (fenestraciones de los capilares glomerulares y la presencia de sialoglicoproteínas con carga negativa) no permiten el paso de moléculas cuyo peso molecular sea mayor de 7,000 Daltons. No obstante, la concentración de sustancias cristaloides en el ultrafiltrado (como el sodio, potasio, etcétera) es similar a la del plasma, ya que el peso molecular de estos elementos es menor de 7,000 Daltons (Nolasco, 2009).

El filtrado glomerular contiene la mayoría de los solutos y agua que deben ser eliminados del cuerpo, pero con frecuencia, en cantidades excesivamente mayores que las que aparecen en la orina. La concentración final de estos elementos depende del funcionamiento del túbulo (Nolasco, 2009).

La formación del filtrado glomerular es un proceso pasivo que no requiere de energía y depende, en términos generales, del flujo sanguíneo renal. Para que la filtración glomerular se pueda llevar a cabo, es necesario que la presión sanguínea se mantenga entre los 80 y 180 mmHg.

Si la presión arterial media desciende por debajo de 70 mmHg, se inicia una disminución en la tasa de filtración glomerular, entendiéndose por ésta la cantidad de plasma que pasa de los capilares glomerulares al espacio de Bowman. (Nolasco, 2009)

La formación de la orina comienza con el paso del plasma de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman (filtrado glomerular). Sin embargo, la orina que entra a la pelvis renal, al final del proceso, es diferente del filtrado glomerular, debido a que la composición del filtrado se altera durante su paso por los diferentes segmentos del túbulo. Este cambio ocurre por dos procesos generales:

- 1) La resorción tubular.
- 2) La secreción tubular.

El túbulo está en todos sus puntos íntimamente relacionado con los capilares peritubulares. Esta relación permite la transferencia de materiales, entre el plasma contenido en los capilares y la luz tubular.

Cuando la dirección del transporte va de la luz tubular hacia el plasma del capilar peritubular, el proceso se llama resorción tubular. El movimiento en la dirección opuesta recibe el nombre de secreción tubular (Nolasco, 2009).

El riñón trabaja sólo con el plasma; los eritrocitos suministran oxígeno al riñón, pero no cumplen ninguna otra función en la formación de orina (Nolasco, 2009).

El plasma total del organismo se filtra 60 veces al día; de éste, 99% es reabsorbido y 1% excretado. Por ejemplo, un perro de 40 kg tiene aproximadamente 2 litros de plasma. Al considerar que éste se filtra 60 veces al día, el riñón de dicho perro filtra 120 litros de plasma diariamente, de los cuales, 119 son reabsorbidos a nivel tubular y sólo 1 es excretado como orina (Nolasco, 2009).

En el túbulo renal se resorbe la mayor parte del ultrafiltrado, por lo menos un 60 % de las sustancias filtradas son resorbidas antes de que abandonen el túbulo proximal, las células del túbulo proximal presentan en su superficie apical microvellosidades que aumentan la superficie de contacto (Hugh *et al.*, 1998).

En el asa de Henle encontramos varias zonas: la porción descendente gruesa, la porción descendente delgada, la porción ascendente delgada y la porción ascendente gruesa.

Al extremo ascendente grueso y el túbulo contorneado distal se les llama segmentos de dilución porque existe resorción activa de solutos pero son impermeables al agua.

Las nefronas medulares o yuxtaglomerulares, son nefronas que presentan asas de Henle largas, las cuales se introducen en la zona medular del riñón, esta zona intersticial es hipertónica gracias a la absorción activa de urea y a la impermeabilidad para el agua, características importantes en el sistema de contracorriente. Este sistema es muy importante para el movimiento de líquido tubular, dependiente de las necesidades de líquidos y electrolitos del organismo. (Hugh *et al.*, 1998).

Resorción y secreción tubular

La osmolaridad del ultrafiltrado glomerular es similar a la del plasma (280 a 310 mOsm/kg), y la osmolaridad final de la orina es de 1,500 mOsm/kg; teniendo en cuenta que

la osmolaridad se refiere a la cantidad de solutos presentes en un líquido, es fácil entender que la orina final tiene mayor concentración de solutos que el plasma.

Los diferentes componentes como el agua, el sodio, el cloro, la glucosa, el potasio, el fosfato y los aminoácidos, van a sufrir de procesos de resorción y secreción tubular, modificando la composición del ultrafiltrado (Cuadro 1) (Nolasco, 2009).

Componentes de la nefróna	Proceso fisiológico
Glomérulo	La filtración de la sangre Formación pasiva de ultrafiltrado del plasma, esencialmente libre de proteínas.
Cápsula de Bowman (Espacio de Bowman)	Colección de ultrafiltrado glomerular.
Túbulo proximal	La resorción gruesa del agua y los solutos filtrados Reabsorción activa de glucosa, proteínas, aminoácidos, ácido ascórbico, acetoacetato, sodio, potasio, calcio (>PTH), fosfatos (<PTH), sulfatos y bicarbonato. Reabsorción pasiva de cloro, agua y urea. Secreción pasiva de ion hidrógeno.
Asa de Henle	Mantenimiento de la hipertonicidad medular por intercambio de contracorriente Generación de osmolaridad medular.
Asa descendente	La resorción de NaCl, la generación de una hipertonicidad medular, la dilución del fluido tubular, la resorción de cationes divalentes Reabsorción pasiva de agua. Secreción pasiva de sodio y urea.
Rama ascendente delgada	Reabsorción pasiva de urea, sodio, impermeable al agua.
Rama ascendente gruesa	Reabsorción activa de cloro y calcio Reabsorción pasiva de sodio y potasio, impermeable al agua.
Túbulo distal	La resorción de NaCl, la dilución del fluido tubular, la resorción de cationes divalentes Reabsorción activa de sodio (>aldosterona), bicarbonato, glucosa. Reabsorción pasiva de cloro y agua (>ADH) Secreción activa de ion hidrógeno, amoníaco, ácido úrico. Secreción pasiva de potasio.
Ductos colectores	Control final de las velocidades de excreción de electrolitos, ácido base y agua. Reabsorción activa de sodio (>aldosterona). Reabsorción pasiva de cloro, agua (>por ADH). Secreción activa de ion hidrógeno. Secreción pasiva de potasio.

Cuadro 1. Actividades fisiológicas de los glomérulos y los túbulos. Modificado de Nolasco (2009), Verlander (2009).

La función del sistema medular de contracorriente es incrementar la resorción de agua, provocando mayor concentración en la orina.

El sistema medular de **contracorriente** es mantenido por el asa de Henle de los glomérulos yuxtamedulares, junto con los túbulos colectores medulares y la *vasa recta*. Este sistema genera y mantiene una concentración alta de solutos (principalmente, sodio, cloro y urea) en el intersticio medular, provocando una hiperosmolaridad en esta zona (Nolasco, 2009).

Una vez que la orina ha ingresado al ducto colector, permanece sin cambios apreciables. La orina es recogida en la pelvis renal y progresa mediante ondas peristálticas, a través de la unión uréteropélvica y del uréter (Nolasco, 2009).

Los mecanismos de resorción y secreción pueden ser activos (transporte activo primario, transporte activo secundario y pinocitosis) o pasivos (difusión simple y difusión simple facilitada).

Algunos elementos como la glucosa y los aminoácidos tienen una resorción completa y, normalmente, no se encuentran en la orina, en contraste con otros, como el sodio, el potasio, los fosfatos y el bicarbonato, que pasan por los procesos de resorción o secreción, dependiendo de las necesidades del organismo.

Además de los mecanismos antes mencionados, existen otros involucrados en la concentración tubular como: el control hormonal y el sistema medular de contracorriente.

Entre las hormonas que participan en la concentración final de la orina, se encuentran:

- La aldosterona.
- La hormona antidiurética (ADH).
- El factor natriurético atrial.
- La parathormona (PTH).

La aldosterona se produce en la zona glomerular de la corteza adrenal, y su secreción es estimulada por acción de la angiotensina II, la hiperpotasemia y la hiponatremia; una vez liberada esta hormona, actúa a nivel de los túbulos colectores corticales estimulando la resorción de sodio y agua, y la secreción de potasio.

La ADH se produce en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y se almacena en la hipófisis posterior o neurohipófisis. La secreción de esta hormona es estimulada por la hiperosmolaridad plasmática y por la hipovolemia. Esta hormona actúa sobre los túbulos colectores, incrementando la resorción de agua libre de solutos y la permeabilidad a la urea en los túbulos colectores medulares.

El factor natriurético atrial, como su nombre lo indica, se produce en los atrios cardíacos, y se libera cuando existen estados de hipervolemia e hipernatremia. La función de esta hormona es disminuir la liberación de aldosterona y la respuesta a la ADH por parte de los túbulos colectores medulares.

Por último, la PTH es producida en la paratiroides, y se libera cuando existen condiciones de hipocalcemia e hiperfosfatemia. A nivel del túbulo contorneado distal, incrementa la resorción de calcio y la secreción de fosfatos (Nolasco, 2009).

Además de la regulación del equilibrio hídrico y electrolítico, la excreción de productos metabólicos de desecho y de sustancias químicas extrañas (urea, creatinina, ácido úrico, bilirrubina) metabolitos de algunas hormonas, aminoácidos, creatina muscular, ácidos nucleicos y hemoglobina, este órgano también participa, de forma importante, en las siguientes funciones:

1) Regulación de la presión arterial. Los riñones están íntimamente involucrados en la regulación de la presión arterial, a través de tres mecanismos:

- a) El equilibrio de sodio.
- b) La activación del sistema renina-angiotensina.
- c) La producción de prostaglandinas.

2) Regulación de la producción de eritrocitos. Los riñones segregan una hormona conocida como el factor eritropoyético renal, que participa en el control de la producción de eritrocitos por la médula ósea. Aún no está claro cuáles son las células renales encargadas de producir el factor eritropoyético, pero el estímulo para su producción es la hipoxia renal.

3) Regulación de la actividad de la vitamina D. El riñón produce la forma activa de la vitamina D, cuya participación en el metabolismo del calcio es sumamente importante. La

vitamina D activa estimula la absorción de calcio en el intestino delgado, y la movilización de calcio y fósforo del hueso en acción conjunta con la paratohormona.

4) Gluconeogénesis. Durante el ayuno prolongado, el riñón sintetiza glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores, por lo que se considera, al igual que el hígado, un órgano gluconeogénico (Nolasco, 2009).

4.2.2 Factores neurohumorales, reflejos mientéricos locales y sustancias

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, es un mecanismo importante para el control de la tasa de filtración gomerular (TFG) y el flujo sanguíneo renal (FSR). La renina es una hormona producida por células especializadas de la pared arteriolar aferente, las células mesangiales extraglomerulares granulares, que son células yuxtaglomerulares especializadas. La liberación de la renina es estimulada por una reducción en la perfusión renal, relacionada a hipotensión sistémica. La renina cataliza la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I, la cual a su vez es convertida en angiotensina II, por la enzima convertidora de angiotensina, reacción que se lleva a cabo en el endotelio capilar del pulmón. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, aumenta la presión sanguínea sistémica y la presión de perfusión renal, también estimula la liberación de aldosterona que promueve la resorción de sodio y agua en el ducto colector (Verlander, 1996).

4.3 Mecanismos patogénicos de la lesión glomerular

El (FG) depende del flujo sanguíneo glomerular, la presión de ultrafiltración y la superficie. Estos parámetros están íntimamente regulados a través de cambios en el tono de las arteriolas aferentes y eferentes (flujo sanguíneo y presión de ultrafiltración) y la contractilidad de las células mesangiales (superficie de filtración). Por su parte el tono arteriolar y la contractilidad de las células del mesangio están modulados por factores neurohumorales, reflejos mionérgicos locales y sustancias vasoactivas derivadas del endotelio como el óxido nítrico, la prostaciclina y las endotelinas. En condiciones normales, el endotelio glomerular ejerce propiedades antitrombóticas y antiadherentes para los leucocitos y plaquetas, impidiendo así una trombosis vascular inapropiada o una inflamación durante la filtración (Hugh 1998).

Los patrones morfológicos fundamentales de la enfermedad glomerular así como sus características clínicas se resumen en el Cuadro 2. Son varios los mecanismos patogénicos que pueden ocasionar estas alteraciones clinicopatológicas. Por eso, el diagnóstico inmediato, el tratamiento óptimo y un pronóstico exacto requieren los tres pasos siguientes:

- 1) Reconocimiento del síndrome clínico.
- 2) Definición del patrón morfológico del daño glomerular.
- 3) Identificación de la enfermedad renal o prerrenal causante de la disfunción glomerular.

4.3.1 Nomenclatura

Los términos *glomérulonefritis* y *glomerulopatía* se utilizan casi siempre de manera indistinta para describir la lesión glomerular, aunque algunos expertos reservan el primero al daño que se acompaña de una inflamación manifiesta con infiltración de leucocitos, depósito de anticuerpos y activación del complemento (Hugh, 1998).

Las enfermedades del glomérulo se clasifican como *primarias* cuando la anatomía patológica se limita al riñón y las demás alteraciones generales son consecuencia directa de aquella (p. ej., edema pulmonar, hipertensión, síndrome urémico). En general, aunque no siempre, el término primario es sinónimo de *idiopático*. Las enfermedades glomerulares se

clasifican como *secundarias* cuando forman parte de un trastorno multisistémico. El curso de la enfermedad puede ser: agudo, subagudo y crónico; el término *agudo* indica una lesión glomerular que ocurre en el plazo de días o semanas; *subaguda* rápidamente progresiva, en cuestión de semanas o meses; y *crónica*, a lo largo de muchos meses o años. Las lesiones se clasifican como *focales* o *difusas* si afectan a una minoría (< 50 %) o a la mayoría (> 50 %) de los glomérulos, respectivamente. Igualmente se habla de lesiones segmentarias o globales según que se afecte parte o casi la totalidad del ovillo glomerular, respectivamente. El adjetivo *proliferativo*, describe un aumento en el número de células glomerulares que puede obedecer a una infiltración por leucocitos o a la proliferación de células glomerulares residentes. Esta última se clasifica como *intracapilar* o *endocapilar* si se trata de las células endoteliales o mesangiales y *extracapilar* si se trata de las células del espacio de Bowman. La *semiluna* es un cúmulo de células, con esta forma característica, en el espacio de Bowman que se compone casi siempre de células epiteliales parietales proliferada y monocitos infiltrados. La glomerulonefritis con semilunas se asocia a menudo a una insuficiencia renal que progresa rápidamente en semanas o meses, de aquí que el término clínico *glomerulonefritis rápidamente progresiva* y el término anatomopatológico *glomerulonefritis con semilunas* se empleen con frecuencia de manera indistinta. La descripción *membranosa* se aplica a la glomerulonefritis en la que predomina la expansión de la membrana basal del glomérulo (MBG) por los depósitos inmunitarios. La *esclerosis* se refiere a un aumento en el material extracelular no fibrilar homogéneo con un mismo aspecto estructural y composición química de que la MBG y la matriz mesangial. Este proceso se diferencia de la fibrosis, que consiste en el depósito de colágeno de tipo I y III y en general, obedece a la cicatrización de las semilunas o a una inflamación tubulointersticial (Hugh, 1998).

La nefropatía membranosa, es un síndrome que se caracteriza por proteinuria enfermedades graves y a menudo acompañado por síndrome nefrótico, en un estudio Jaenke (1986) donde se estudiaron 46 perros proteinúricos, fue identificada en 29% de los pacientes. Las lesiones renales se caracterizan por la presencia de depósitos de inmunoglobulinas subepiteliales distribuido de forma difusa a lo largo de la pared capilar glomerular. En las etapas avanzadas se asociaron con engrosamiento progresivo de la membrana basal capilar y

la incorporación de depósitos inmunes. Estos cambios pueden verse seguidos de glomeruloesclerosis o recuperación.

4.3.2 Principales entidades clinicopatológicas.

La mayoría de las glomerulopatías se clasifican y nombran según sus rasgos morfológicos (Cuadro 2) (Hugh, 1998).

Los determinantes esenciales del daño glomerular son:

a) Agresión primaria y los sistemas mediadores secundarios que se ponen en marcha: los glomérulos son vulnerables a una serie de agresiones inflamatorias, metabólicas, hemodinámicas, tóxicas e infecciosas (Cuadro 3). La mayoría de las enfermedades del glomérulo se inician por un ataque inmunológico, una diabetes *mellitus* o la hipertensión. Las diferentes agresiones pueden inducir presentaciones clinicopatológicas similares, lo que indica una enorme superposición entre las respuestas moleculares y celulares (Hugh, 1998).

b) Lugar de lesión: Las consecuencias de la lesión en las distintas zonas del glomérulo se pueden prever a partir de la función fisiológica de cada célula (Cuadro 4). Las secuelas más importantes de la lesión del *endotelio* y *la cara subendotelial de la MBG* comprenden: 1) reclutamiento de leucocitos que determina una glomerulonefritis inflamatoria; 2) alteraciones hemostáticas, con una microangiopatía trombótica; y 3) vasoconstricción y contracción de las células del mesangio, con insuficiencia renal aguda. Lo habitual es que uno de estos fenotipos predomine en el modo de presentación de la enfermedad. La lesión del *mesangio* suele ser de origen inmunitario y, al resultar más localizada, produce una alteración menos llamativa del filtrado glomerular. Típicamente, el enfermo presenta alteraciones asintomáticas en el sedimento de orina y una insuficiencia renal leve. La proteinuria domina la presentación clínica cuando se lesiona la *cara subepitelial de la MBG* y *las células del epitelio visceral*. Como ocurre con la lesión mesangial, el FG sólo se altera mínimamente. La manifestación anatomopatológica clásica del daño de la *célula epitelial parietal* es la semiluna. Las semilunas pueden constituir la presentación morfológica principal en las enfermedades del glomérulo o bien complican las lesiones proliferativas o membranosas (Hugh, 1998).

c) La velocidad de inicio, la extensión y la intensidad de la enfermedad.

Patrón estructural	Presentación clínica típica	Datos patológicos característicos	Causas más comunes *
GN proliferativa difusa	Síndrome nefrítico agudo: insuficiencia renal en días o semanas, hipertensión, edema, oliguria, sedimento urinario activo, proteinuria subnefrótica	Aumento difuso de la celularidad en la mayoría de los ovillos glomerulares debido a infiltración por neutrófilos y monocitosis, así como proliferación de las células del endotelio y mesangio	GN por inmunocomplejos; idiopática, postinfecciosa, LES, EBS, crioglobulinemia, púrpura de Henoch Schönlein. GN pauci-inmunitaria y enfermedad anti-MBG (GN con semilunas frecuente)
GN con semiluna	Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP): insuficiencia renal subaguda en el curso de semanas o meses, sedimento urinario activo, grado variable de hipertensión, edema, oliguria y proteinuria	La mayoría de los glomérulos contienen zonas de necrosis fibrinoide y semilunas en el espacio de Bowman compuesta por células epiteliales parietales proliferadas, macrófagos infiltrados y fibrina.	GN por inmunocomplejos GN pauci-inmunitaria, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa microscópica, GN con semilunas limitada al riñón Enfermedad anti MBG (síndrome de Goodpasture, si se añade hemorragia pulmonar)
GN proliferativa focal	Inflamación leve o moderada del glomérulo: sedimento urinario activo y disminución leve o moderada del FG	Áreas segmentarias de proliferación y necrosis en menos de la mitad de los glomérulos, a veces con semilunas	Formas precoces y más veces o fases de recuperación en la mayoría de las enfermedades que producen GN proliferativa difusa y con semilunas Nefropatías por IgA/PHS
GN proliferativa mesangial	Inflamación crónica del glómerulo: proteinuria, hematuria, hipertensión, efecto variable sobre el filtrado glomerular	Proliferación de las células mesangiales y matriz	Nefropatías por IgA/PHS
GN membranosa proliferativa	Combinación variable de rasgos nefríticos y nefróticos: disminución aguda o subaguda del filtrado glomerular, sedimento urinario activo, proteinuria a menudo en el intervalo nefrótico	Proliferación difusa de células mesangiales e infiltración de los glomérulos por macrófagos; aumento de la matriz mesangial y engrosamiento y repliegue de la membrana del glomérulo	GN por inmunocomplejos (como en la GN proliferativa difusa) Asociada a las enfermedades por depósito Postrenal o postrasplante de médula.
GN de cambios mínimos	Síndrome nefrótico: proteinuria de > 3 – 3.5g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta del filtrado glomerular en el 10 – 30 %.	Hallazgos normales con el microscopio óptico pero borrosidad de los podocitos con el microscopio electrónico (ME)	Asociada a nefritis intersticial inducida por medicamentos, infección por VIH, heroína, enfermedad de Hodgkin y otros linfomas
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrótico: proteinuria de > 3 – 3.5g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta del filtrado glomerular en el 10 – 30 %.	Colapso capilar segmentario de menos de la mitad de los glomérulos con atrapamiento de material hialino amorfo. La ME muestra una borrosidad de los podocitos	GSFS primaria: idiopática, VIH, heroína, enfermedades lisosómicas, Charcot Marie Tooth Respuesta secundaria al descenso en el número de nefronas de cualquier causa (daño por hiperfiltración)
Esclerosis nodular o global	Proteinuria e insuficiencia renal crónica	Esclerosis de la mayoría de los glomérulos con fibrosis intersticial	Nefropatía diabética con secuela tardía potencial de la mayoría de las glomerulopatías enumeradas más arriba
GN membranosa	Síndrome nefrótico: proteinuria de > 3 – 3.5g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria, diátesis trombótica, disminución lenta del filtrado glomerular en el 10 – 30 %	Engrosamiento difuso de la membrana basal del glomérulo con proyecciones subepiteliales (<<espigas>>) alrededor de los depósitos inmunes	Idiopática Infecciones (p.ej. hepatitis A y B, sífilis, esquistosomiasis, paludismo, lepra) Medicamentos (p.ej. oro, penicilamina, captopril)

			Enfermedades autoinmunitarias (LES, arteritis reumatoide) Paraneoplásica
Enfermedad por depósito	Combinación de rasgos nefríticos y nefróticos; insuficiencia renal en el curso de meses o años, proteinuria, hematuria e hipertensión	Expansión mesangial y engrosamiento de la pared capilar del glómerulo: proliferación celular variable y formación de semilunas	Amiloidosis Crioglobulinemia Enfermedad por depósito de cadenas ligeras, GN fibrilar/inmunitario
Microangiopatía Trombótica	Insuficiencia renal aguda o subaguda: grado variable de hipertensión, edema y proteinuria, el sedimento urinario contiene casi siempre hematíes, pero es menos activo que el de los enfermos con síndrome nefrítico o GNRP	Microtrombos en los capilares glomerulares ± daño endotelial	Idiopática Asociada a infecciones gastrointestinales o medicamentos como anovulatorios, mitomicina C Otras enfermedades : LES, esclerodermia, toxemia, hipertensión maligna
Anomalías no inmunitarias de la membrana basal	Hematuria asintomática e insuficiencia renal variable	Síndrome de Alport; hiperplasia mesangial con esclerosis focal y fibrosis intersticial; rotura de la MBG en la ME	Síndrome de Alport, enfermedad de la membrana basal fina, síndrome de ña-rotula deficiencia de lecitina-colesterol acetiltransferasa
*Incluye las etiologías más comunes. Nota: Difusa: que afecta > 50 % de los glomérulos; focal: que afecta < 50 % de los glomérulos; global: que afecta > 50 % del ovillo glomerular; segmentario: que afecta < 50 % del ovillo gomerular; GN: glomerulonefritis; GSFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria; PHS: púrpura de Henoch-Shönlein; LES, Lupus eritematoso sistémico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; EBS, endocarditis bacteriana subaguda.			

**Cuadro 2.- Mecanismos patogénicos de la lesión glomerular. Tomado de Hugh (1998)
(Presentaciones clinicopatológicas principales de las glomerulopatías)**

Mecanismo del daño	Agresión/defecto renal	Enfermedad glomerular
Inmunológico*	Inmunoglobulina † Daño mediado por células † Citocinas (u otro factor soluble) Activación persistente al complemento	Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos Glomerulonefritis pauci-inmunitaria Glomerulonefritis primaria focal y segmentaria Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipo II)
Metabólico*	Hipoglucemia † Enfermedad de Fabry y sialidosis	Nefropatía diabética Gomeruloesclerosis focal y segmentaria
Hemodinámico*	Hipertensión sistémica † Hipertensión intraglomerular †	Nefrosclerosis hipertensiva Gomeruloesclerosis secundaria focal y segmentaria
Tóxico	Verotoxina derivada de <i>E. coli</i> Medicamentos (p.ej., AINE) Drogas (heroína)	Microangiopatía trombótica Enfermedad de cambios mínimos Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Depósito	Fibrillas de amiloide	Nefropatía amiloide
Infeccioso	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Endocarditis bacteriana subaguda	Nefropatía por VIH Glomerulonefritis por inmunocomplejos
Hereditario	Defecto en el gen de la cadena α5 del colágeno tipo IV Membrana basal anormalmente fina	Síndrome de Alport Enfermedad de la membrana basal fina.

- Categorías más comunes
 - † Agresiones más frecuentes dentro de estas categorías.
- Notas: AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Cuadro 3 Mecanismos principales de daño glomerular. Tomado de Hugh (1998)

Lugar del daño	Importancia fisiológica	Respuesta a la lesión	Enfermedad glomerular representativa
Célula endotelial	Mantiene la perfusión glomerular Evita la adherencia a los leucocitos Evita la agregación y la coagulación de las plaquetas	Vasoconstricción Infiltración de leucocitos Microtrombos intravasculares	Insuficiencia renal aguda GN proliferativa focal o difusa Microangiopatías trombóticas
Célula mesangial	Control a la superficie y filtración glomerular	Proliferación/ aumento de la matriz	GN membranoproliferativa/ glomerulosclerosis
Membrana basal	Evita la filtración en las proteínas del plasma	Proteinuria	Nefropatía membranosa
Célula epitelial visceral	Evita la filtración en las proteínas del plasma	Proteinuria	Enfermedad de cambios mínimos y GSFS
Célula epitelial parietal	Mantiene el espacio de Bowman	Formación de semilunas	GN con semilunas

Nota: GN, glomerulonefritis; GSFS, glomerulosclerosis focal y segmentaria.

Cuadro 4.- Correlación entre el lugar del daño glomerular y la presentación clinicopatológica. Tomado de Hugh (1998)

En un estudio realizado por Koeman *et al.*, en 1987, se realizaron 51 biopsias de corteza renal de 51 perros con proteinuria espontánea. Las muestras fueron examinadas por histología con microscopía electrónica e inmunofluorescencia.

Lesiones glomerulares fueron clasificadas en 4 grupos: mesangio-proliferativa, membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa y amiloidosis.

Las lesiones glomerulares y tubulointersticiales fueron graduadas usando un sistema semicuantitativo, los resultados fueron usados para calcular el coeficiente de correlación entre diversos parámetros. Una correlación positiva fue encontrada entre la severidad de la lesión glomerular y tubulointestinal, y la detección de fibrina por métodos inmunofluorescencia e histoquímica parecen no estar correlacionados. La presencia de depósitos electrodensos solo se correlacionó con fluorescencia por IgG y C3. Fluorescencia por IgA e IgM fueron frecuentemente observados en casos con o sin depósitos densos.

Diversas patologías que involucran al riñón generarán cambios histopatológicos como en un estudio descriptivo reportado por Koeman (1994) en donde tres cachorros Terranova de una camada de 8, desarrollaron una glomerulopatía progresiva fatal. Un macho de 2 meses, una hembra de 2 y medio meses y un macho de 1 año. La enfermedad en los tres animales se caracterizó por retardo en el crecimiento, anorexia, proteinuria,

hipoalbuminemia, azotemia. Debido al mal pronóstico los pacientes fueron eutanaziados. A la necropsia los pacientes mostraron riñones agrandados y pálidos, al examen histopatológico con microscopio electrónico se observó glomerulonefritis y glomerulofibrosis. Las lesiones consistían en formación de fibrillas de colágeno subendotelial y mesangiales, además un aumento de la matriz mesangial. La fibrosis puede resultar de la formación de colágeno endotelial o mesangiales, consecuencia de una enfermedad metabólica.

La nefropatía perdedora de proteínas puede ser un signo de enfermedad sistémica, el diagnóstico y tratamiento temprano no cura, pero ayuda a retardar el daño a los demás glomérulos (Brunker, 2005).

Pérdida de glucosa y electrolitos en pacientes normoglucémicos indica un desorden tubular renal y se puede acompañar de proteinuria (Síndrome similar a Fanconi) (Brunker, 2005).

La causa más común de proteinuria en perros y gatos son las glomerulonefritis y amiloidosis (Brunker, 2005).

El daño al glomérulo ocurre cuando los complejos inmunes o el amiloide se depositan en la pared capilar del glomérulo (Cuadro 5) (Brunker, 2005).

Si se considera que la tira reactiva urinaria convencional no está diseñada específicamente para detectar albúmina canina y felina, pueden ser usadas, Estas son semicuantitativas y tiene un número importante de falsos positivos y falsos negativos comparados con ELISA's específicas de especie (Brunker, 2005).

Resultados de estudios recientes sugieren que tanto en perros, gatos como en humanos, la proteinuria persistente está asociada con mayor frecuencia de morbilidad renal, mortalidad renal y mortalidad de todas las causas (Syme 2003, Walker 2004, Jacob 2005). Además el riesgo de desarrollar complicaciones aumenta cuando se incrementa la magnitud de la proteinuria. Existen datos que soportan estas declaraciones principalmente derivados de estudios de perros y gatos con insuficiencia renal crónica (IRC) (p ej., animales con enfermedades renales crónicas [ERC] que están causando azotemia) (Jacob, 2005). Sin embargo la exanimación de algunos datos recientes también indican que el hallazgo primario de proteinuria está asociada con incremento en el riesgo de mortalidad, incluso gatos con

función renal adecuada (p. ej., adecuada capacidad de concentración urinaria, no azotemicos) (Walker, 2004)

Causas	Perros	Gatos
<u>Inflamatorias</u>		
Infecciosas	Dirofilariasis Ehrlichia Rocky Mountain Spotted Fever Borreliosis Septicemia Pioderma Piómetra Bartonellosis	Virus de la Inmunodeficiencia Felina. Peritonitis Infecciosa Felina Poliartritis por micoplasmas
Inmunomediadas	Lupus Eritematoso Poliartritis Anemia Hemolítica Inmunomediada Trombocitopenia Inmunomediada	Lupus Eritematoso
Otras	Enfermedad Inflamatoria Intestinal Prostatitis Hepatitis Enfermedad Periodontal	Pancreatitis Colangiohepatitis
<u>Neoplásicas</u>	Leucemia Carcinoma de células Transicionales Linfoma Carcinoma Broncogenico	Linfoma Leucemia Mastocitoma
Drogas Fármacos	Exceso en Glucocorticoides Trimetoprim-Sulfas	--
Hereditarias Razas predispuestas:	Soft-coated Wheaten Terrier Doberman Pinscher Beagle English Cocker Spaniel Shar-pei Greyhound Dálmata Bernés de las Montañas Samoyedo	Abisinio
Endocrinas	Hiperadrenocortisismo	
Otras	Hipertensión Sistémica	Hipertensión Sistémica

Cuadro 5.- Causas de Glomerulopatía secundaria en Perros y Gatos. Tomado de Brunker (2005).

A pesar de que los datos de estudios de perros y gatos son escasos, resultados de estudios recientes también sugieren que cuando los perros y gatos con proteinuria marcada son tratados con inhibidores de la ECA, tienen efectos renoprotectores (p. ej., efectos de disminuir o retrasar complicaciones), una reducción en la magnitud de la proteinuria también

se observa durante el tratamiento. Este mismo fenómeno está documentado en humanos con diferentes tipos de enfermedad renal (Brown 1993, Maschio 1996).

Uná mayor proteinuria está asociada con más rápida progresión de la enfermedad renal, y también que la intervención reduce la proteinuria. Generando especulaciones y mucha investigación sobre el posible papel de la proteinuria como una causa directa de lesión glomerular y/o del túbulo intersticial en sujetos con nefropatías progresivas (Remuzzi 1998, Keane 2000, Zoja 2004). A nivel mecánico, el rol preciso de la proteinuria en la progresión de la enfermedad renal actualmente es incierto, especialmente en perros y gatos. Por otra parte, incluso si la proteinuria es nociva, tales cuestiones como “¿cuánta proteinuria?”, “¿de qué tipo?”, “¿por cuánto tiempo?”, y “¿para producir qué cambios?” no pueden contestarse con los datos que están disponibles en este momento. Sin embargo, sin tener en cuenta el rol de la proteinuria como un mediador del daño renal, la proteinuria es un marcador importante tanto de la progresión de enfermedad, como del monitoreo en la intervención renoprotectiva. (Lees *et al.*, 2004)

El valor de la proteinuria como un marcador de eventos clínicamente importantes en el riñón surge porque esto puede ocurrir de manera repentina, y variar en magnitud al presentarse alteraciones en la permeabilidad vascular de las paredes de los capilares glomerulares (marcada posibilidad de complejos inmunes, inflamación vascular, o hipertensión intraglomerular), alteraciones en el manejo tubular de proteínas previamente filtradas por el glomérulo (marcada posibilidad de disfunción túbulo intersticial) o ambas (Lees *et al.*, 2004).

En un estudio realizado por Jacobs (1989) se descubrió la importancia de la polimerización o formación de complejos de amilasa canina, lo que resulta en la exclusión de la filtración glomerular por el peso molecular. Los datos obtenidos en dicho estudio muestran una relación lineal entre la actividad de la amilasa urinaria y pérdida de proteínas, con lo que se concluye que la actividad de la amilasa urinaria es dependiente de lesiones glomerulares. Es interesante especular que la falta de un aumento constante en la actividad de la amilasa urinaria en perros con pancreatitis y marcada hiperamilasemia puede referirse a la variabilidad en el grado difuso daño de la membrana basal.

4.4 Definición y clasificación de la proteinuria

El filtrado glomerular de los perros y gatos sanos contiene sólo de 2 a 3 mg/dl de albúmina, en comparación con los 4 g/dl de albúmina del plasma.

Los túbulos presentan reabsorción de una pequeña cantidad de albúmina filtrada por los glomérulos de forma normal, reduciendo una concentración de albuminuria de 1 mg/dl. La proteinuria tubular puede aparecer si se supera este máximo (p.ej. la producción exagerada de proteínas de peso molecular pequeño, como las proteínas de Bence- Jones) o la lesión de las células epiteliales tubulares (p. ej. lesión nefrotóxica, enfermedad tubulointersticial crónica) y disminuyen su capacidad reabsortiva.

La proteína existente en la orina normal es consecuencia de secreción de enzimas, mucoproteínas e inmunoglobulinas en el tracto urinario bajo y tubular y el trato genital, que pueden suponer hasta el 50 % de las proteínas en orina de los animales. (Georgy 2007)

Los resultados falsos negativos (sensibilidad disminuida) pueden producirse en el contexto de la proteína de Bence-Jones (globulinas monoclonales presentes en patologías como melanoma múltiple), bajas concentraciones de albúmina en orina, u orina ácida o diluida, sensibilidad mayor a 30 mg/dl. Falsos positivos (especificidad reducida), por orina alcalina o altamente concentrada, sedimento urinario activo (piuria, hematuria o bacteriuria) o la tira que queda en contacto con la orina tanto tiempo que filtra el tampón. Por lo que la detección estándar con el método de la tira de orina para la valoración de proteinuria tiene un alto porcentaje de resultados falsos negativos y falsos positivos (Grauer *et al.* 2004, Georgy 2007).

La prueba de ácido sulfosalicílico (SSA), se lleva a cabo mezclando a partes iguales sobrenadante de orina y SSA al 5 % en un tubo de cristal y graduando la turbidez originada con la precipitación de las proteínas en una escala de 0 a 4+. Además de la albúmina, la prueba de SSA puede detectar globulinas y proteínas de Bence- Jones. La sensibilidad de la prueba SSA para proteínas es > 5 mg/dl (Georgy, 2007).

El desarrollo de la tecnología ELISA para la albúmina específica de especies que posibilita la detección de bajas concentraciones de albuminuria canina y felina ha originado

discusión sobre el nivel de proteinuria/albuminuria que es normal, y los niveles que se pueden asociar con la progresión de la enfermedad renal (Georgy 2007)

4.4.1. Detección de la albuminuria/microalbuminuria

La albuminuria puede medirse en pruebas semicuantitativas *point-of-care* (p. ej., E.R.D.- HealthScreen Urine test; Heska Corporation) e inmunoensayos cuantitativos en laboratorios de referencia (Georgy 2007). La Prueba urinaria E.R.D.-HealthScreen es semicuantitativa y usa anticuerpos monoclonales específicos de especie para detección de albuminuria. Este método es muy específico y sensible. Y tiene un menor límite de detección (1mg/dl) de albúmina en orina y no hay un límite alto de detección.

La microalbuminuria (MA) se define como una concentración de albúmina en orina mayor de la normal, pero inferior al límite de detección empleando una prueba de proteína de orina con tira convencional (≤ 30 mg/dl). Las concentraciones del albúmina en orina superiores a 30 mg/dl se conocen como albuminuria abierta (franca y evidente) (Georgy, 2007).

De otra manera, la orina puede diluirse a una concentración estándar, como 1.010 antes del ensayo. En un estudio en perros, la normalización de las concentraciones de albúmina en orina a una densidad específica de 1.010 produjo resultados similares al cociente albúmina/creatinina en orina (Lees *et al.*, 2002; Georgy 2007).

La excelente sensibilidad de la prueba de microalbuminuria proporciona al veterinario un medio para verificar a pacientes aparentemente sanos y evidenciar daño renal en fases muy tempranas.

Es más sensible la prueba de microalbuminuria que el radio Upr/Ucr. Es la prueba más sensible que proporciona la primera advertencia (Lees, 2005).

Las indicaciones del empleo de pruebas MA son:

- 1) Cuando las pruebas de detección convencionales para proteinuria originan resultados erróneos o conflictivos o se sospechan de resultados falsos positivos.

- 2) Cuando las pruebas de detección convencionales para proteinuria son negativas en perros y gatos mayores, aparentemente sanos, e interesa una prueba de detección más sensible.
- 3) Cuando las pruebas de detección convencionales para proteinuria son negativas en perros y gatos jóvenes, aparentemente sanos, con un riesgo familiar de desarrollar enfermedad renal proteinúrica, e interesa una prueba de detección más sensible.
- 4) Cuando los resultados de las pruebas de detección convencionales para proteinuria son negativas en perros y gatos con enfermedades crónicas que se asocian a enfermedad renal con proteinuria e interesa una prueba de detección más sensible, y
- 5) Cuando un resultado de prueba MA previo fue positivo e interesa la monitorización de presencia o progresión de la MA (Georgy, 2007).

Se han comunicado otras situaciones en perros con MA, como infecciones, enfermedad inflamatoria, neoplasias, enfermedades metabólicas o cardiovasculares (Pressler 2001, Whittemore *et al.* 2003).

Los resultados de un estudio de MA en perros con linfosarcoma y osteosarcoma demostraron que las concentraciones de albúmina urinaria estaban aumentadas significativamente en perros con estos tumores, aunque la UP/C no aumentara por encima del rango de referencia. (Pressler 2003, Georgy 2007).

Aunque la amoxicilina, el ácido clavulánico y el carprofeno no parecen afectar a la albuminuria, la administración de corticoides la aumenta. La administración de prednisona a corto plazo ha demostrado originar un aumento importante, pero reversible, en la magnitud de la proteinuria en perros hembras heterocigotos o portadores de nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X (Lees 2003, Georgy 2007).

4.4.2 Definición de proteinuria.

La orina obtenida de perros y gatos sanos con riñones sanos típicamente contiene una cantidad pequeña de proteína, pero en términos de diagnóstico, la proteinuria generalmente toma el significado de una detección anormal (excesiva) de proteína en la orina. Para esto se deberá incluir pruebas semicuantitativas realizadas en el UA convencional,

determinación de proteína urinaria para radio proteinuria/creatinuria (Upr/Ucr), y análisis de concentración urinaria de albúmina. Cada uno de estos métodos tiene su lugar en la práctica veterinaria, ninguno de estos métodos reemplaza completamente a otro, por lo que se usan de forma complementaria (Lees *et al.*, 2004).

Cuando se detecta una excesiva cantidad de proteína en el UA, la localización de la probable fuente de la proteinuria incluye estos pasos secuenciales:

Paso 1.- Para excluir origen urinario postrenal, evaluar orina obtenida por cistocentesis.

Paso 2.- Para excluir origen prerrenal, evaluar concentración de proteínas plasmáticas (aunque, observar disproteinemia puede explicar proteinuria). Si la proteinuria no es prerrenal y no es postrenal extraurinaria, entonces esta es urinaria, y el siguiente paso es evaluar el sedimento para evidencia de inflamación o hemorragia.

Paso 3.- La regla en la proteinuria de origen urinario postrenal es encontrar evidencia de inflamación o hemorragia con o sin signos clínicos de enfermedad de vías excretoras (p. ej., polaquiuria) pero sin signos clínicos de aparente nefritis.

Paso 4.- La pauta en la proteinuria “patológica, intersticial renal”, es buscar evidencia de inflamación asociada con signos clínicos de nefritis activa (p. Ej., dolor en los riñones, fiebre, falla renal). Si la proteinuria es “urinaria” y no se asocia con sedimento urinario con evidencia de inflamación o hemorragia las posibilidades restantes son:

- Funcional renal que es de bajo grado (proteinuria leve o “ligera”) y transitoria.
- Patológica, Tubular Renal, leve, pero típicamente persistente. En algunos casos, tal proteinuria es acompañada por normoglicemia y glucosuria, *excreción anormal de electrolitos*, o ambos que demuestran la presencia de múltiples anomalías de reabsorción tubular y serán de ayuda para identificar el origen tubular de la proteinuria, pero la proteinuria tubular frecuentemente ocurre en ausencia de tales hallazgos.
- Patológica, Glomerular Renal La cual puede ser de cualquier magnitud oscilando de un grado muy bajo (p. ej., solo *microalbuminuria*) a muy sustancial (p. ej., rango nefrótico), pero también típicamente es persistente (Cuadro 6).

TIPO	MECANISMO	CANTIDAD ^a	PESO MOLECULAR	EJEMPLOS
Rebosamiento	Mayor filtración de proteínas plasmáticas anormales a través de glomérulos normales.	Variable (0.2 a más de 10 g)	Bajo (menos de 40 kDa)	Proteinuria de Bence-Jones, mioglobinuria
Glomerular ^b Selectiva No Selectiva	Retención glomerular defectuosa de proteínas plasmáticas normales	Más de 3 g Más de 3 a 5 g	60 kDa Alto (más de 68 kDa)	Síndrome nefrótico con cambio mínimo Glomerulonefritis, diabetes
Tubular	Resorción defectuosa de proteínas plasmáticas filtradas normalmente	Menos de 2 g	Bajo (menos de 40 kDa)	Nefritis intersticial, lesión por antibiótico, metales pesados
Hemodinámica	Mayor filtración, y, tal vez, menos resorción	Menos de 2 g	Variable (de 20 kDa - 68 kDa)	Proteinuria transitoria, Insuficiencia cardiaca congestiva, fiebre, convulsiones, ejercicio.

* Valores de más de 150 mg /24 hrs

^a Muy variable: los valores dados son característicos

^b El Peso molecular de la proteinuria es una función de la alteración del cambio y de la integridad estructural

Cuadro 6.- * Clasificación de proteinuria de acuerdo a la zona de fuga. Tomado de Lees *et al.* (2004).

Por consiguiente, los pasos finales en la localización de los procesos son:

Paso 5.- La pauta en “Patológica, Renal Glomerular” si la magnitud de la proteinuria es suficientemente alta para soportar la siguiente conclusión (Si P/CU \geq 2.0 en perros y gatos).

Paso 6.- La pauta en “Funcional Renal” si la proteinuria es ligera y al darle seguimiento se demuestra que es transitoria.

Paso 7.- La pauta en “Patológica, Renal Glomerular” (aun cuando sea leve) o “patológica renal tubular” si la proteinuria es moderada pero evidente y con evaluaciones continuas, demuestra persistentica. Estos dos tipos de proteinuria no se pueden distinguir entre sí de manera confiable con pruebas convencionales. El parámetro para determinar “Patológica, renal glomerular” es la presentación de un incremento en la magnitud de la proteinuria (es decir Upr/Ucr \geq 2.0 como en el paso 5), y esto es suficiente para descartar proteinuria “patológica Renal Tubular” (Lees *et al.*, 2004)

La proteinuria y los ratios Upr/Ucr pueden exceder de forma transitoria los valores normales para perros adultos, sin embargo aproximadamente a las 2 semanas los valores se establecen en rangos normales (**Schäfer-Somi, 2005**). Por lo que es importante, monitorear repitiendo las pruebas.

4.4.2.1. Definición de proteinuria renal persistente

El término de proteinuria renal persistente es como consecuencia utilizado incluso para referir a los tipos de proteína identificados en los pasos 5 al 7. Adicionalmente, MA persistente es la forma moderada (es decir, de baja magnitud) de proteinuria renal persistente que puede ser detectada (como en el paso 7) con los métodos que actualmente están disponibles. Proteinuria renal persistente es el tipo de proteinuria por el cual se establecieron los pasos anteriores para hacer recomendaciones.

La proteinuria no solo deberá ser detectada, debe ser valorada apropiadamente para determinar sus implicaciones en el paciente. (Lees *et al.*, 2004).

La valoración de la proteinuria involucra la investigación de 3 elementos clave:

Localización: El Proceso de determinación del probable sitio o mecanismo que está causando la proteinuria. La información necesaria para hacer esta valoración siempre serán considerados en la historia clínica, hallazgos en el examen físico, resultados de un UA completo (es decir, incluyendo evaluación del sedimento) y algunas veces el cultivo bacteriano urinario. Así como resultados de pruebas sanguíneas que sean suficientes (en el contexto, conocer otros hallazgos) para excluir disproteinemia, la cual realmente es una causa poco frecuente de proteinuria en perros y gatos (Lees *et al.*, 2004).

Persistencia: Determinando si la proteinuria es o no persistente, con el tiempo se requiere la comprobación repetida en 3 ó más ocasiones con intervalo de 2 ó más semanas. Además, la comparación de los valores en serie requieren apreciación del rango de variación diaria que puede ser observado en animales con proteinuria generalmente estable (Lees *et al.*, 2004).

Magnitud: El uso de adecuados métodos cuantitativos para obtener indicios confiables de la magnitud de la pérdida de proteína en la orina es crucial para tomar una decisión clínica y para el monitoreo de la evolución, incluyendo respuesta al tratamiento si la terapia está indicada. Tales valoraciones cuantitativas incluyen métodos como radios Upr/Ucr para la valoración de proteinuria (p. ej., ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas [ELISA]) para expresar albuminuria y rangos de concentración (mg/dl) de creatinina y albúmina en muestras de orina diluida de forma estandarizada (p. ej., densidad urinaria 1.010) para evaluar la MA (Lees *et al.*, 2004).

Viberti acuñó el término “microalbuminuria” para indicar un incremento en la excreción urinaria de albúmina en pacientes con proteinuria normal. La presencia de microalbúmina se define, de acuerdo con la Convención de Gentofto-Montecatini, como una excreción de albúmina por arriba del rango normal de 30 a 300 mg /día. Una tasa de excreción de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ o expresándolo en relación a la creatinina, entre 30 y 300 mg/g (2.5 /mmol). (Sierra *et al.*, 2005)

Las tiras reactivas colorimétricas son cualitativas, pero permiten medir concentraciones desde 10 mg / 10ml (indicios) hasta valores mayores de 500 mg/ml (4 +). No hay duda que la valoración de la intensidad de excreción de proteína urinaria en 24 hrs se correlaciona mejor con los procesos patológicos que con la concentración urinaria; sin embargo, el empleo de tiras reactivas permitirá valorar si se requieren otros estudios cuando los demás datos clínicos así lo exijan (Kokko, 2002).

En humanos el índice de excreción urinaria de proteína mayor a 150 mg/24hrs son anormales y tienen causas renales y extrarrenales. El termino *Proteinuria por rebosamiento* alude a estados en los que hay mayores cantidades de proteína de bajo peso molecular en la circulación y la cantidad que se filtra sobrepasa la capacidad de los túbulos de resorberla; por ejemplo, la proteinuria de cadena ligera en el mieloma múltiple. Se llama *proteinuria selectiva* a un aumento primario en la excreción de albúmina, en el que el cambio fisiopatológico predominante es la pérdida de una carga negativa de la superficie endotelial de la membrana basal del glomérulo, que en condiciones normales rechazaría la penetración

de albúmina de carga negativa; por ejemplo, el síndrome nefrótico de cambio mínimo. Se llama proteinuria glomerular no selectiva a aquella que se caracteriza por una desorganización grave de la pared capilar glomerular. En estos casos, las proteínas urinarias reflejan las concentraciones de las que se encuentran en la circulación como el cálculo preliminar. Un ejemplo típico de este tipo de proteinuria es la nefropatía del diabético. La denominación proteinuria tubular se aplica a trastornos como un defecto en la resorción endocítica normal de la proteína filtrada. En estas condiciones, la orina contiene una cantidad desproporcionada de proteínas de bajo peso molecular, como la microglobulina beta 2, a diferencia de la albúmina. Un ejemplo son los diversos metales pesados tóxicos o las enfermedades intersticiales tubulares. El término proteinuria funcional (Transitoria irreversible) se refiere a fuentes comunes de proteinuria que no indican enfermedad renal primaria, como son fiebre alta, ejercicio, insuficiencia cardiaca congestiva y proteinuria ortostática). Es por estas razones que las muestras de orina deberán obtenerse en circunstancias estandarizadas. Si bien es preferible el muestreo de orina de 24 hrs sin ejercicio excesivo (Kokko, 2002).

4.4.3 Categorías de causas de proteinuria.

La proteinuria tiene numerosas posibles causas, el esquema de la clasificación para las categorías de las causas de proteinuria que recomendamos para usarse en perros y gatos es una adaptación de una publicación de 1980 (Cuadro7) (DiBartola 1980). Es importante seguir las definiciones de las categorías puntualmente, como se enlista en la tabla, ya que provee pautas para cada paso en la aproximación diagnóstica en la localización del origen de la proteinuria. La razón fundamental de las recomendaciones del proceso diagnóstico para la localización de la proteinuria en perros y gatos como se describen la Tabla 1 se explica a continuación (Lees *et al.*, 2004).

Prerrenal	<p>Definición: debida a cantidades de proteínas plasmáticas anormalmente altas que atraviesan la pared del capilar glomerular la cual conserva propiedades normales de permeabilidad selectiva y carga eléctrica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteínas que normalmente no se encuentran libres en el plasma; p ej. Hemoglobina o mioglobina. - Proteínas anormales; p ej. Inmunoglobulinas de cadena ligera (Proteínas Bence- Jones).
Renal	<p>Definición: debida a un manejo renal anormal de proteínas plasmáticas normale.</p> <p>Funcional (Definición: Proteinuria que es debida a alteraciones fisiológicas durante o en respuesta a cierto fenómeno transitorio; p ej. Ejercicio agotador, fiebre, etc.). La clave es que la proteinuria funcional no es atribuible a presencia de lesión renal. Este tipo de proteinuria se caracteriza por ser leve y transitoria, debido a que resuelve cuando la condición que la está generando se soluciona.</p> <p>Patológica (Definición: proteinuria que es atribuible a lesiones estructurales o funcionales en el riñón, independientemente de la magnitud o duración).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomerular (Duración: Debida a lesiones que alteran las propiedades de permeabilidad selectiva de la pared del capilar glomerular). - Tubular (Definición: debida a lesiones que afectan la recuperación de proteínas en la región de los túbulos, proteínas que de forma ordinaria atraviesan las paredes de los capilares glomerulares normales). El paso de estas proteínas plasmáticas a la orina a partir de los capilares glomerulares, consta principalmente de proteínas de bajo peso molecular, en ocasiones puede incluir pequeñas cantidades de proteínas de peso molecular medio (albúmina). - Intersticial (Definición: debido a lesiones inflamatorias o procesos de enfermedad [p ej. nefritis intersticial aguda] que causan exudación de proteínas dentro del espacio urinario), estas proteínas entran a la orina provenientes de los capilares peritubulares.
Postrenal	<p>Definición: debida a entrada de proteína en la orina, a partir de la pelvis renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urinaria (Definición: debido a la entrada de proteínas derivada o proveniente de procesos hemorrágicos o exudativos que afectan la pared de las vías excretoras de la orina: pelvis renal, uréteres, vejiga urinaria, y uretra [incluyendo la uretra prostática en machos]). - Extraurinaria (Definición. debida a la entrada de proteínas provenientes de secreciones, hemorragias y /o procesos exudativos que afecten el tracto genital y/o genitales externos, durante la micción o en el proceso de recolección de orina para su análisis.

Cuadro 7. Categorías de causas de proteinuria basados en el sitio o mecanismo de anormalidad subyacente. Tomado de DiBartola (1980) y Brown (2005).

En algunas enfermedades (p ej. Nefrotoxicosis por gentamicina) el glomérulo es normal y permite la filtración de solo proteínas de pequeño peso molecular y una menor cantidad de albúmina. Sin embargo el túbulo enfermo es incapaz para metabolizar esa proteína y continuar la proteinuria tubular (Brown, 2005)

La medición de la excreción de proteína en 24 h ha sido el método estándar para la cuantificación de la pérdida de proteína urinaria. No obstante tales datos son infrecuentemente obtenidos debido a que la recolección de muestras urinarias de 24 hrs es tedioso y frecuentemente requiere jaulas metabólicas para asegurar la completa recolección urinaria (Adams, 1992).

El radio proteinuria/creatinuria ha sido usado como el sustituto de la determinación de proteína urinaria de 24 hrs. Por su fácil técnica, confiabilidad y correlación estrecha con la estimación de proteína urinaria excretada en 24 hrs en perros clínicamente normales y proteinúricos (Adams, 1992).

En los animales que presentan proteinuria persistente en UA de rutina, la importancia de la misma puede valorarse midiendo la excreción de proteína durante 24 h o realizando el cociente de proteína/creatinina en orina (Upr/Ucr). Los valores normales para la excreción proteica urinaria de 24 h en perros y gatos son menores de 20 mg/ kg por día. Los perros con enfermedad glomerular primaria (p ej. Glomerulonefritis, amiloidosis glomerular) a menudo tiene aumento marcado en los valores de la excreción proteica urinaria de 24 h y aquellos con amiloidosis suelen tener los máximos valores (DiBartola, 2000)

La determinación del cociente Upr/Ucr elimina la necesidad de recolectar orina durante horas y demostró estar muy correlacionada con la excreción proteica urinaria de 24 h en perros y gatos. Su valor reside en el hecho de que mientras las concentraciones de creatinina y proteína en la orina son afectadas por los niveles totales de solutos urinarios, su cociente no lo es. Los valores normales del Upr/Ucr en perros son menores de 0.4. En los perros, los resultados no son afectados por diferencias sexuales, método de recolección

urinaria, estado de ayuno vs posprandial, o momento del muestreo de la orina. La piuria y la contaminación sanguínea excesiva de la muestra de orina pueden dar valores anormales del Upr/Ucr en ausencia de enfermedad glomerular. En consecuencia, la concentración de proteína en la orina y el cociente de Upr/Ucr deben evaluarse junto con los datos del sedimento urinario. En los gatos el consumo de una dieta abundante en proteínas o inicios de falla renal, aumentó ambos parámetros (proteinuria de 24 hrs y cociente de Upr/Ucr), en los perros normales la administración de prednisona incrementó 1.2 veces los cocientes de Upr/Ucr a los 30 días y 0,9 a los 42 días.

Los perros que presentan proteinuria también tendrán un aumento en el cociente Upr/Ucr. Por ejemplo los perros con glomerulonefritis y aquellos con amiloidosis presentan valores de proteinuria muy similares en ambas pruebas (excreción proteica urinaria de 24 hrs y Upr/Ucr). Por lo tanto, la biopsia renal sigue siendo el único medio confiable para diferenciar entre estas dos enfermedades.

La microalbuminuria se refiere al aumento subclínico en la excreción urinaria de albúmina, pero sobre el rango normal, pero bajo el umbral de detección de los test usualmente empleados para la determinación de la proteinuria. (American Diabetes Association 2004, Flores 2009, Khosla 2006).

En perros y gatos la microalbuminuria persistente es un importante signo clínico, Y el panel de expertos del Consenso de Proteinuria de la ACVIM, la define como la microalbuminuria encontrada repetidamente en 3 muestras de orina o más en un periodo igual o mayor a 2 semanas, y que no se atribuyeron a causas postrenales. (Brown 2000)

Varios métodos son utilizados para detectar proteinuria en perros y gatos, incluyendo:

- 1) Test Semicuantitativo en un UA convencional
- 2) Determinación del radio Proteína: Creatinina (cociente de Upr/Ucr)
- 3) Análisis de concentración de albúmina en orina.

Cada Método tiene su lugar en la práctica veterinaria pero ningún método reemplaza completamente a otro, pueden ser usados en forma complementaria (Lees, 2005)

La característica de una proteinuria fisiológica es que es moderada y transitoria, la proteinuria patológica generalmente es persistente, a menos que la lesión renal responsable

de esto realmente resuelva. Una sugerencia a considerar para evitar la preocupación indebida acerca de la proteinuria que pudiera ser funcional, es que si la proteinuria puede ser demostrada repetidamente después de un periodo de un mes (p ej. dos pruebas en un periodo de un mes) o más, entonces se define como persistente (Fig. 15). Esto se emplea independiente a los métodos utilizados para detectar la proteinuria. (Lees, 2005)

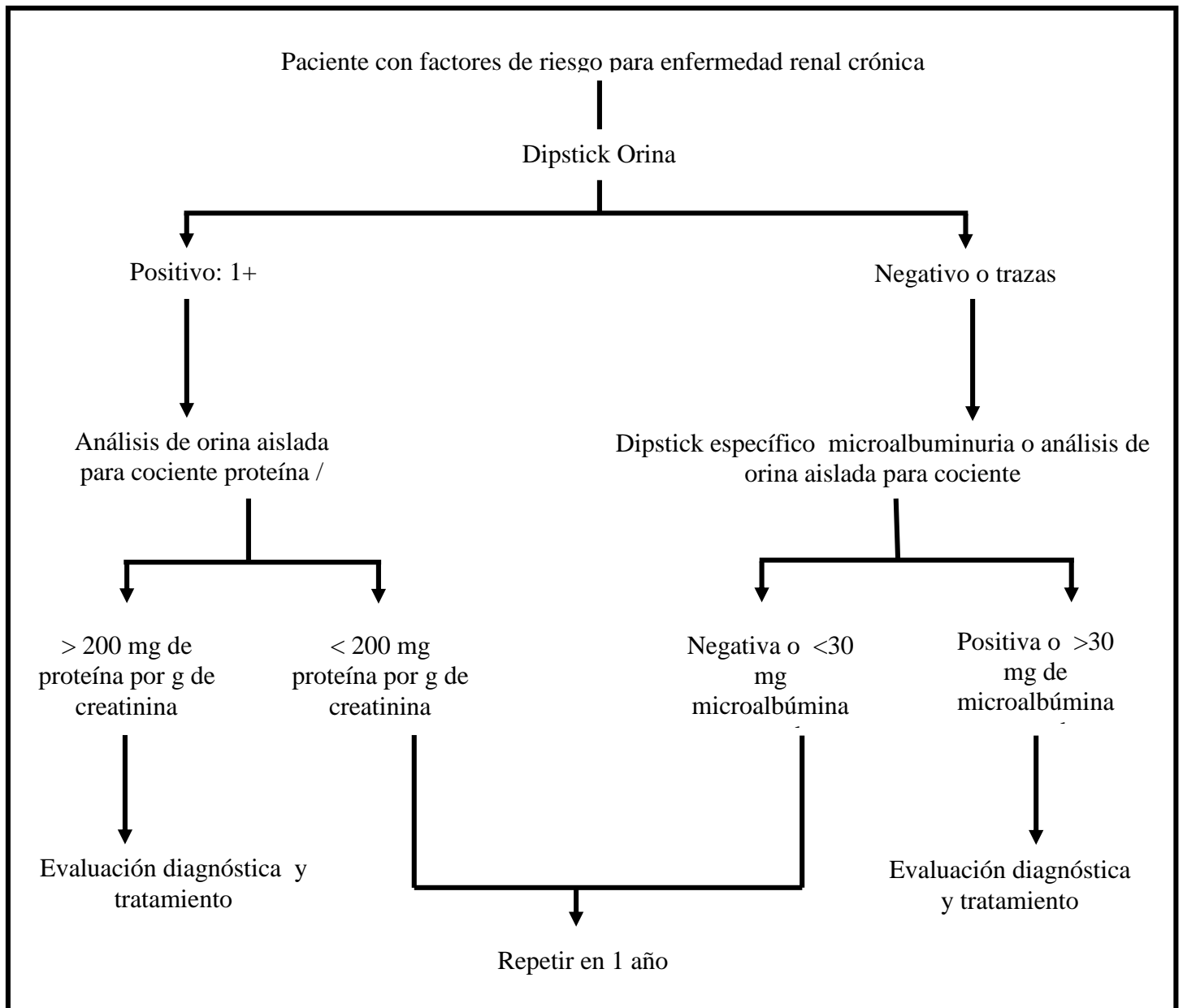


Fig. 15.- Evaluación de Proteinuria y Microalbuminuria. Tomado de Flores *et al.* (2009).

La prueba colorimétrica de la almohadilla reactiva (Tira reactiva) y la Prueba de turbidez de Ácido sulfosalicílico son dos tipos de pruebas semicuantitativas de rutina utilizadas para la determinación de proteína urinaria (Lees, 2005)

Por razones técnicas relacionadas a cómo trabajan las tiras reactivas colorimétricas, frecuentemente indican una ligera reacción positiva (traza a 1+) en orinas caninas y felinas ligeramente o muy concentradas y /o muestras urinarias alcalinas incluso cuando la proteinuria no está presente (Lees, 2005).

4.4.4 Fuentes normales de proteína urinaria

La barrera de filtración glomerular actúa para restringir selectivamente el paso de proteínas individuales. Los poros de la barrera de filtración tienen una limitación de tamaño de 65,000 Daltons (Da) y restringen moléculas grandes como las de inmunoglobulinas, el fibrinógeno y la albúmina. Sin embargo, la concentración de proteínas de peso molecular bajo, como la lisozima, mioglobina y amilasa, que aparecen en la orina depende de sus valores en plasma.

La carga negativa fija del glomérulo facilita el paso de cationes e impide el de aniones. La albúmina, una proteína con carga negativa y de peso molecular que se aproxima al tamaño de los poros moleculares, puede constituir el 40 a 60 % de las proteínas urinarias normales. Células epiteliales tubulares y de vías urinarias bajas, la secreción de inmunoglobulinas, enzimas y otras proteínas contribuyen a la cantidad de proteínas pequeñas que se encuentran en muestras normales de orina (Hurley, 1992).

4.4.5 Fuentes anormales de proteína urinaria.

La proteinuria puede deberse a anomalías preglomerulares, glomerulares o posglomerulares (Cuadro 8), Las causas preglomerulares fisiológicas de proteinuria como fiebre, convulsiones, estrés, temperaturas extremas o ejercicio (Cuadro 1), suelen ser transitorios y rara vez de importancia clínica, es posible que ocurra proteinuria excesiva en estados hiperproteinémicos (proteínas totales > 9.0 g / dl) debido a un incremento reversible en la permeabilidad de la barrera de filtración o por la producción excesiva de proteínas de

bajo peso molecular, que incluyen hemoglobina, mioglobina y paraproteínas, las proteinurias posglomerulares suelen resultar de la exudación de proteínas hacia las vías urogenitales por infección, inflamación, hemorragia o neoplasia. Con frecuencia, la disfunción tubular primaria (familiar, inflamatoria o tóxica) induce proteinuria leve. Los principales diferenciales para una pérdida notable de proteínas son glomerulonefritis, amiloidosis y glomeruloesclerosis (Hurley, 1992).

<i>Preglomerular</i>	<u>Fisiológica</u> <u>Sobrecarga</u>	Estrés Temperaturas extremas Ejercicio agotador Congestión venosa central Hiperproteinemia (proteína total >9 g/dl) Hemoglobinemia Mioglobinemia Paraproteinemia
<i>Glomerular</i>	<u>Glomerulonefritis</u> <u>Amiloidosis</u> <u>Glomeruloesclerosis</u>	Infeciosa Dirofilariasis <i>Ehrlichia canis</i> Infecciones bacterianas crónicas Endocarditis bacteriana Brucelosis Leishmaniasis Borreliosis Septicemia Inflamatoria Lupus Eritematoso sistémico Neoplásica Idiopática Familiar Inflamatoria Lupus Eritematoso sistémico. Neoplásica Idiopática Diabetes mellitus Hiperfiltración Hipertensión
<i>Posglomerular</i>	Disfunción tubular Hemorragia Infección de vías urinarias Urolitiasis Traumatismos Neoplasia	Síndrome de fanconi Necrosis tubular Aguda

Cuadro 8.- Diagnóstico diferencial de proteinuria. Tomado de Hurley (1992).

Proteinuria puede ser causada por enfermedades prerrenales, renales y postrenales (Fig. 16). En ausencia de hiperproteinemia y/o evidencia de hematuria o inflamación del tracto urinario, la proteinuria persistente usualmente indica enfermedad renal. La proteinuria renal puede ser originada por desórdenes glomerulares o tubulares (Adams, 1992).

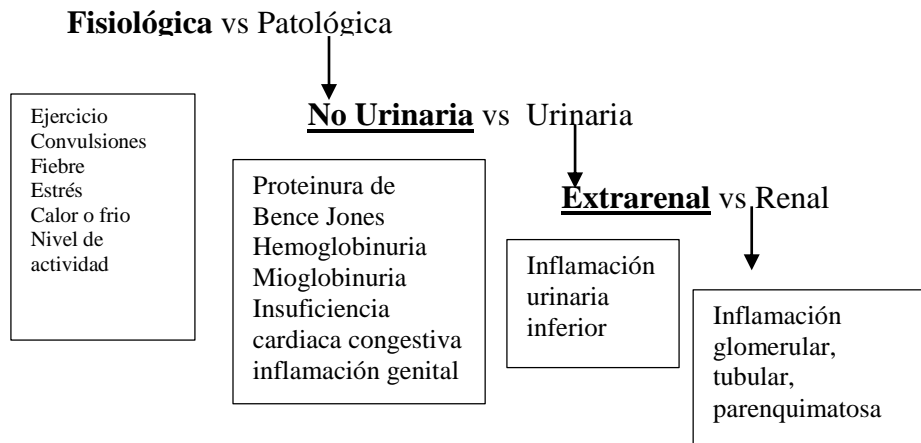


Fig. 16.- Esquema clasificatorio de los distintos tipos de proteinuria. Tomado de Adams (1992).

La pérdida de proteínas urinaria se puede alterar por la variación de la cantidad proteína en la dieta. Para determinar si la dieta juega un papel en el desarrollo de lesiones glomerulares sería necesario realizar estudios de sangre, orina y función renal cuidadosamente controlados durante un período prolongado (Stuart, 1975).

En un estudio se observó un retraso desde la presencia de la hiperproteinemia y la aparición de la proteinuria, esto basado en un estudio realizado por Terry *et al.* demostrarán que existe un retraso en la aparición de la proteinuria posterior a la aplicación constante de proteína plasmáticas parenterales, tal retraso fue de 4 a 26 días, Sin embargo aún no se ha establecido qué tan temprano pueden aparecer los proteinuria cuando se utilizan dosis muy grandes de plasma parenteral (Terry *et al.*, 1948).

Los desórdenes glomerulares son una causa importante de enfermedad renal en perros y gatos (Adams, 1992).

Las enfermedades glomerulares son típicamente diferenciadas de enfermedades tubulares en parte, sobre la base de su asociación con una mayor magnitud de proteinuria (Adams, 1992).

Proteína originada en el tracto urinario

Se ha estimado que de un 40 a un 60 % de las proteínas normalmente presentes en la orina se originan en los túbulos distales y túbulos colectores (mucoproteína de Tamm-Horsfall), el revestimiento del tracto urinario bajo y el tracto genital (secreciones relacionadas con semen prostático y secreciones vaginales). La proteína de Tamm- Horsfall se ha reportado en una concentración de 0.5 a 1.0 mg/dl en orina canina. El urotelio puede secretar también inmunoglobulinas, especialmente IgA, como parte de las defensas locales contra infecciones del tracto urinario ascendentes (Whittemore 2003).

4.4.6 Pruebas diagnósticas específicas para detección de proteína urinaria.

El método más confiable disponible para detectar proteínas son las tiras reactivas para orina. La proteinuria induce un cambio de color rápido a concentraciones proteínicas de 20 mg/dl y mayores. Esta prueba es más sensible para albúminas que globulinas y no detecta proteína de Bence Jones. Considerar que pueden ocurrir reacciones positivas falsas cuando la orina es muy alcalina ($\text{pH} > 8$ a 9) o cuando se contamina con cuaternarios de amonio y clorhexidina (Hurley, 1992).

Las tiras reactivas contienen un indicador colorimétrico (tetrabromofenol) el cual cambia de color cuando se une a proteínas. Principalmente detecta albúmina en concentraciones mayores a 30 mg/dl (300-500 mg /día) (Flores, 2009).

La prueba de ácido sulfosalicílico (ASS; Bumintest) es un método semicuantitativo disponible en casi todos los laboratorios que puede detectar concentraciones de proteínas desde 5 mg/dl. Esta prueba suele utilizarse aunada a la del dipstick para aumentar la probabilidad de una detección precisa de proteínas, mediante la precipitación del ácido. La prueba del ácido sulfosalicílico tiene una sensibilidad alta a la albúmina, pero también detecta globulinas y proteína de Bence Jones. Los resultados de la prueba pueden disminuir falsamente por una orina muy alcalina y aumentar también de manera falsa por medios de contraste radiológicos, penicilinas, cefalotinas, fármacos sulfonamidas y orina no centrifugada (Hurley, 1992)

Esta prueba es útil si se sospecha de la presencia en la orina de proteínas de cadenas ligera producidas por tumores como el mieloma (riñón de mieloma) (Flores, 2009).

Estas son pruebas rápidas y económicas, pero también deben interpretarse en función de la densidad urinaria. Una reacción de nivel bajo (huellas, trazas ó 1 +) puede ser normal en una muestra concentrada; sin embargo, en una diluida quizás no se detecten cantidades importantes de proteína (Hurley, 1992).

Prueba turbidométrica de Ácido sulfosalicílico.

La proteína urinaria se precipitará por ácido sulfosalicílico resultando en una turbidez que es aproximadamente igual a la cantidad de proteína presente. Resultados falsos positivos o resultados positivos sobreestimados se pueden obtener si no se utiliza una muestra de orina centrifugada (Whittemore, 2003).

Medios de contraste radiopacos excretados en la orina dan reacciones falsas positivas e incremento en la gravedad específica. En humanos se han reportado reacciones falsas positivas con dosis masivas de penicilinas, cefalotina, cefaloridina, y sulfisoxazole. Las reacciones falsas negativas se presentan en orinas muy alcalinas (Whittemore, 2003).

Los conservadores como el timol y el ácido paraaminosalicílico producen reacciones falsas positivas a proteína en esta prueba. A diferencia de las pruebas colorimétricas el ácido sulfosalicílico detecta proteína de Bence Jones en orina (Whittemore, 2003).

El resultado de la prueba colorimétrica con tira reactiva no es afectado por la turbidez urinaria. El pH de la orina de todos los animales domésticos es de 4.5 a 5.0 o más alta. Los cambios de pH dentro de rangos fisiológicos en orinas diluidas usualmente no afectan resultados. Sin embargo, orinas muy alcalinas diluidas o concentradas si originan resultados falsos positivos. La capacidad tampón de la orina concentrada, como se encuentra a menudo en perros y gatos, en contraste con los humanos, puede superar la capacidad amortiguadora

de la tira reactiva, incluso cuando el pH no es extremadamente alcalino, originando una reacción falsa positiva. La acidificación de la orina para evitar falsos positivos no se recomienda, debido a que puede generar artefactos en la cantidad de proteína y en otros componentes de la orina, generando datos falsos (Whittemore, 2003).

Cuando un dato se sospecha que es un falso positivo, se deberá corroborar con otro método.

Las malas interpretaciones se pueden disminuir al utilizar otro método, como la relación Proteinuria / Creatinuria. Otro artefacto o mala interpretación se puede deber al lixiviado de los cojinetes de la tira reactiva, por una permanencia excesiva de la tira en la orina (Whittemore, 2003).

Las proteínas urinarias deben cuantificarse en perros que constantemente son hipoalbuminémicos, positivos a proteína en la tira de orina o a pruebas de ASS, con ausencia de hemorragia o inflamación de vías urinarias bajas (Hurley, 1992).

4.4.7 Cuantificación de la proteína urinaria

Los individuos normales excretan pequeñas cantidades de proteína en la orina, que consiste habitualmente de albúmina (40%), globulinas de bajo peso molecular (20%) y otras proteínas de origen tubular y del tracto urinario (40%) (Poortman 1968, Flores 2009).

La medición estándar ha sido habitualmente la cuantificación de proteínas en orina recolectada durante 24 h (Flores, 2009).

Cuantificación de la proteinuria

Métodos empleados para cuantificar la proteinuria incluyen al radio Upr/Ucr y los inmunoensayos para la albuminuria, cuyos resultados se expresan en cocientes albúmina/creatinina urinaria o en mg/dl de muestra de orina que se han diluido a una densidad urinaria estándar específica (p.ej., 1.010). La albúmina superior o igual a 30 mg/dl en orina que se ha diluido a una densidad de 1.010 origina normalmente una Upr/Ucr mayor al rango normal en gatos y perros (Grauer, 1989; Adams, 1992; Georgy, 2007).

En casi todos los laboratorios de referencia se dispone de mediciones cuantitativas del contenido urinario de proteínas a 2 mg/dl. Estas pruebas son igual de sensibles para albúmina, globulina, proteína de Bence Jones y glucoproteínas. Con este método se utilizan muestras urinarias de 24 h o para determinar las relaciones urinarias de proteína / creatinina (Upr/Ucr). El “estándar de oro” de la cuantificación de proteínas aun es el contenido de las mismas en la orina de 24 h. El valor se deriva de multiplicar la concentración de proteína en una alícuota bien mezclada de orina durante 24 h por el volumen producido en el mismo tiempo. Este número se divide a continuación por el peso del animal y el valor se expresa en mg/kg/día. La excreción normal de proteínas es menor a 20 mg/kg/día en perros e inferior a 10 mg/kg/día en gatos que reciben una dieta normal. Puede determinarse simultáneamente la depuración de creatinina endógena para estimar la función renal. Se requiere cateterismo frecuente o uso de jaula metabólica, aunque es inconveniente, y hay propensión a que los cálculos sean erróneos si no se reúne toda la orina eliminada (Hurley 1992, Adams 1992).

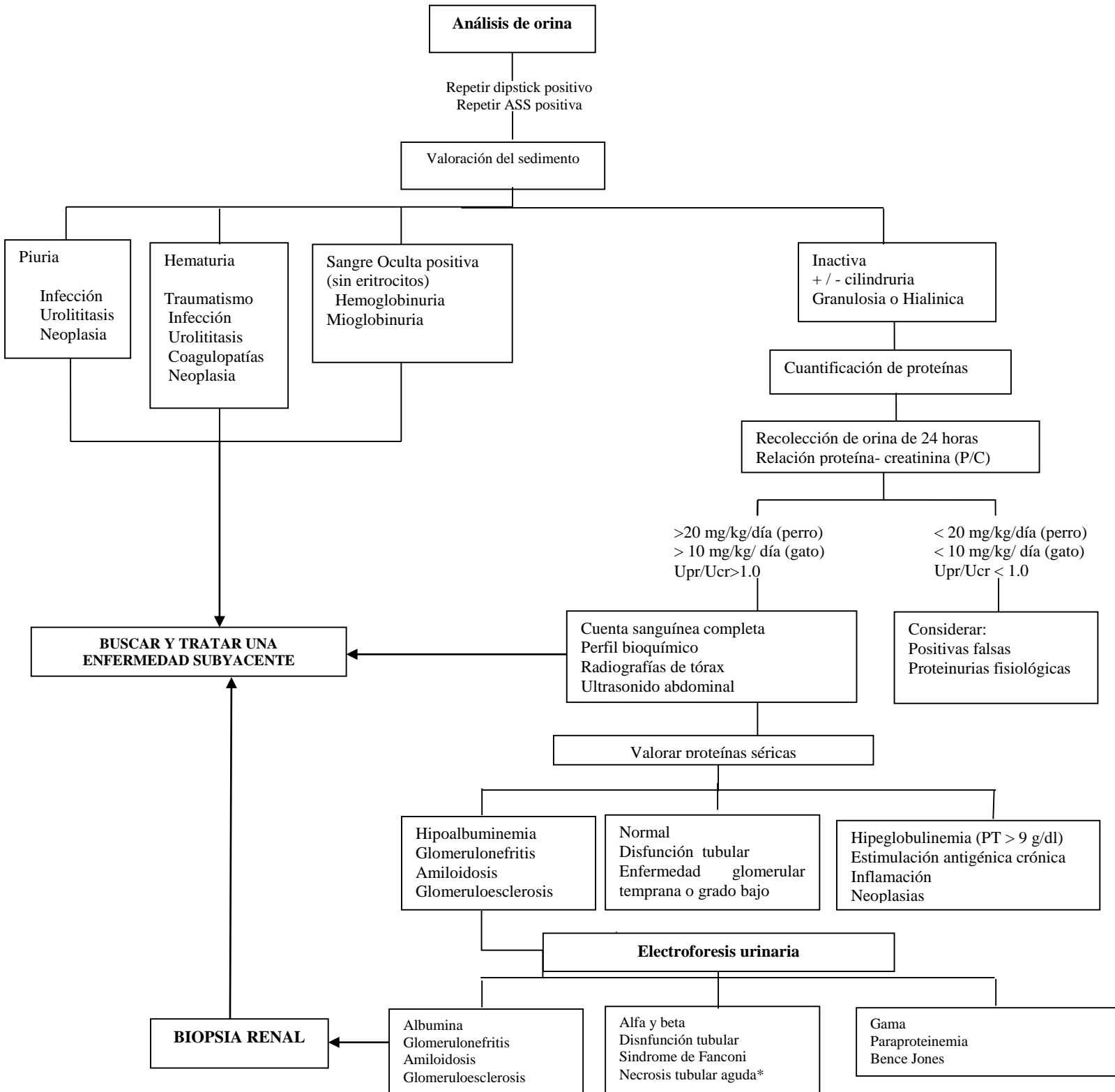
De manera alternativa la relación Upr/Ucr es un medio conveniente y sensible para cuantificar la pérdida de proteínas y requiere una muestra de orina aislada al azar obtenida mediante cistocentesis o cateterismo no contaminado u obtenida a mitad de la micción. Si se divide la concentración urinaria de proteínas entre la creatinina se anula el efecto de la concentración de la orina en la interpretación del contenido urinario de proteínas. Se ha demostrado que los valores se correlacionan bien con el contenido urinario de proteínas en la orina de 24 h en perros y gatos con pérdidas urinarias normales de proteínas; sin embargo, a medida que la relación Upr/Ucr excede de un valor estimado de 5.0 en el perro y 2.0 en el gato, la correlación entre las dos metodologías es menos consistente y es posible que el contenido de proteínas en la orina de 24 h. sea un indicador más seguro y preciso de pérdida de proteínas. Se han establecido guías generales para interpretar la relación Upr/Ucr en perros: si es menor de 0.5 es normal. Valores mayores de 0.5 pero menores de 1.0 tienen importancia dudosa y se recomienda repetir las mediciones y vigilancia. Casi todos los trastornos preglomerulares y posglomerulares que incluyen disfunción tubular causan proteinuria leve, con relaciones de Upr/Ucr de 1.0 a 5.0; las lesiones glomerulares leves o

tempranas también pueden concentrarse dentro de estos límites. Es posible que la magnitud de la proteinuria glomerular sea un indicador de daño de la barrera de filtración y relaciones Upr/Ucr cada vez mayores sugieren una gravedad creciente de enfermedad. Por lo general, la glomerulonefritis y la glomeruloesclerosis progresivas tienen Upr/Ucr de 5.0 a 13.0 y la proteinuria intensa con una relación Upr/Ucr mayor de 13 suele relacionarse con amiloidosis o, con menor frecuencia, glomerulonefritis grave. La inflamación de las vías urinarias bajas aumenta de manera importante el contenido urinario de proteínas y no debe confundirse con una enfermedad glomerular. Aunque es posible que la hematuria microscópica origine reacciones positivas persistentes a proteinurias en pruebas cualitativas, la contaminación urinaria con sangre debe ser importante para que cause un incremento considerable de la relación Upr/Ucr (Hurley, 1992).

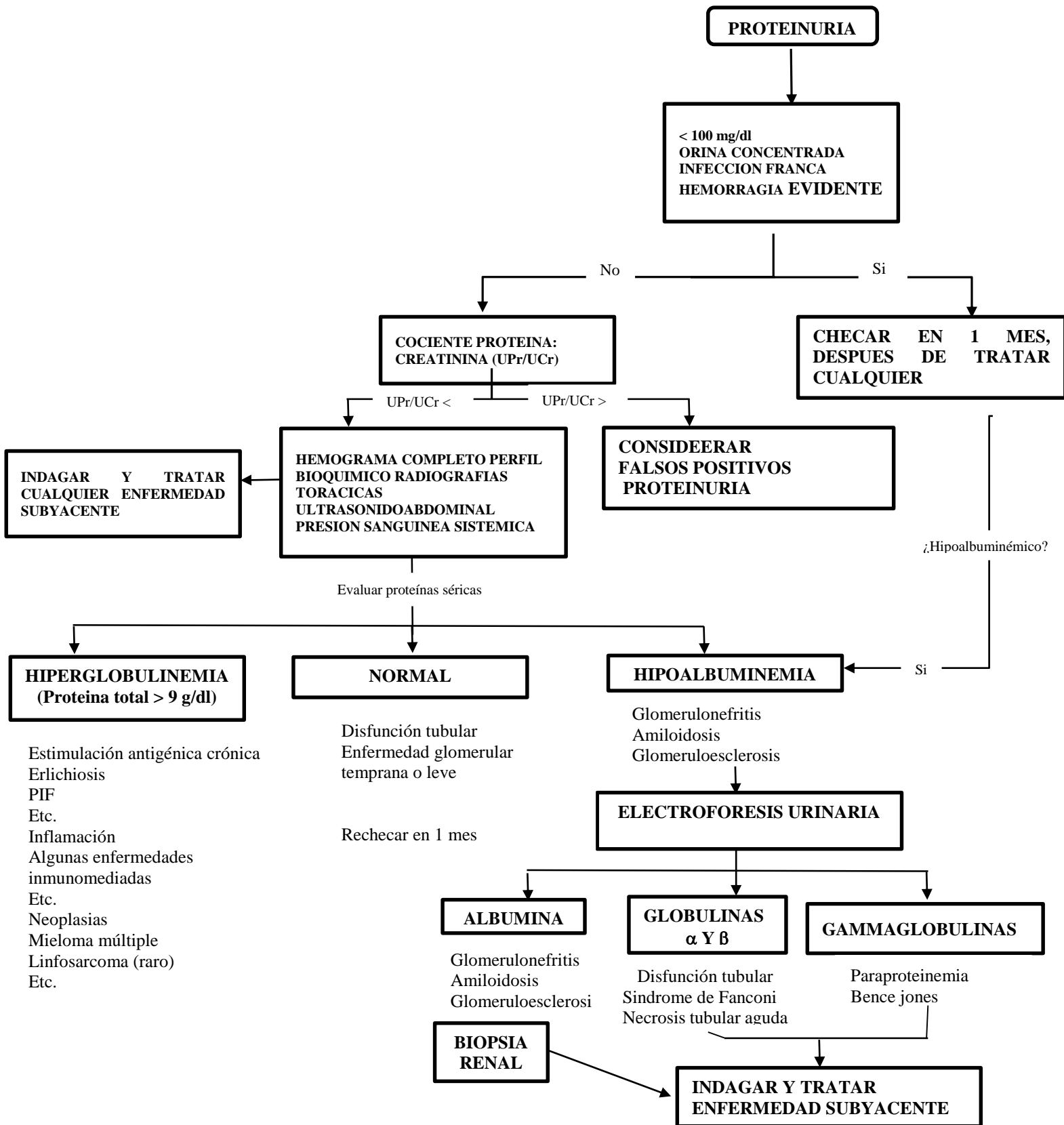
4.4.8 Conducta diagnóstica en la proteinuria persistente.

Cuando se detecta una reacción positiva en un UA rutinario es necesario valorar el sedimento urinario (Cuadro 9 y Cuadro 10). Si hay piuria debe enviarse una muestra de orina para cultivo de bacterias. En hematuria es necesario valorar las causas de la hemorragia de las vías urinarias. La positividad a sangre oculta sin eritrocitos intactos en el sedimento podría indicar hemólisis en una muestra no procesada a tiempo; si está indicado, se hacen pruebas específicas para detectar hemoglobinuria o mioglobinuria. En muestras con sedimentos inactivos debe cuantificarse el contenido urinario de proteínas con cuantificación de proteínas en la orina de 24 h o con la determinación del radio Upr/Ucr. El hallazgo de cilindros granulosos o hialinos sugiere enfermedad renal. Una vez que se confirma la proteinuria, se valora una cuenta sanguínea completa (hemograma) y perfil bioquímico y hay que determinar la presencia de enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas (Hurley, 1992).

La albúmina del suero es una de las moléculas más pequeñas, casi totalmente excluida por la membrana glomerular intacta. Detectar su excreción tiene relativamente importancia en el diagnóstico precoz de la proteinuria en las enfermedades renales, lo cual permite tomar medidas terapéuticas antes de que el daño sea irreversible (Nisembaum, 1997).



Cuadro 9.- Algoritmo de una conducta diagnóstica para proteinuria. Este algoritmo está destinado a utilizarse como guía en la estimación de proteinuria persistente. Los posibles estudios o pruebas diagnósticas se hacen tomando en cuenta los antecedentes clínicos de cada paciente.*= para el diagnóstico quizá se requiera biopsia renal. Tomado de Hurley (1995).



Cuadro 10.- Algoritmo para la evaluación clínica de la proteinuria. Tomado de Krawiec (2002).

La detección temprana de microalbuminuria en pacientes con diabetes *mellitus* se ha convertido en un parámetro de gran utilidad para detectar el daño renal incipiente (Halabe, 1999).

Debe sospecharse de una enfermedad glomerular cuando se detecta hipoalbuminemia y hay pocas pruebas de afección preglomerular o de trastornos posglomerulares. En perros con sospecha de enfermedad glomerular está indicado buscar con todos los recursos disponibles una enfermedad sistémica subyacente que pudiera originar el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los capilares glomerulares. Es necesario hacer radiografías de tórax a fin de valorar la existencia de una enfermedad metastásica, micótica, parasitaria o bacteriana. Las radiografías y/o ultrasonido de riñones y otras estructuras abdominales en la búsqueda de una enfermedad oculta. También pueden estar indicadas determinaciones serológicas para enfermedades infecciosas, gusano del corazón y anticuerpos antinucleares (ANN). La amiloidosis renal suele acompañarse de un trastorno infeccioso, inflamatorio o neoplásico subyacente pero, igual que la glomerulonefritis, con gran frecuencia no se encuentra el factor predisponente (Hurley, 1992)

La proteinuria persistente que origina Upr/Ucr mayor de 0.4 y de 0.5 en gatos y perros, respectivamente, en los que la proteinuria prerenal y postrenal se ha descartado, son compatibles con ERC glomerular o tubulointestinal, esto indica que la proteinuria /albuminuria persistente indica la presencia de ERC (Georgy, 2007).

La electroforesis de proteínas urinarias puede ayudar a localizar la causa de la proteinuria (Fig. 17 y 18). Tanto las enfermedades glomerulares tempranas como las hemorragias tienen patrones electroforéticos semejantes a la electroforesis sérica normal de proteínas, en los que la albúmina representa la fracción mayor de la pérdida de proteínas. Esta llamada proteinuria selectiva ocurre cuando los glomérulos pierden sus cargas negativas fijas y la albúmina pasa libremente por la barrera de filtración en tanto se retienen proteínas de peso molecular más alto. A medida que progresa a enfermedad glomerular, se pierden moléculas más grandes, incluso inmunoglobulinas, y ello da por resultado una proteinuria no selectiva que se caracteriza electroforéticamente por una proporción mayor de proteínas en la región gamma. La proteinuria de peso molecular bajo, como ocurre en la proteinuria tubular, se acompaña de un incremento en las fracciones alfa y beta (Hurley 1992).

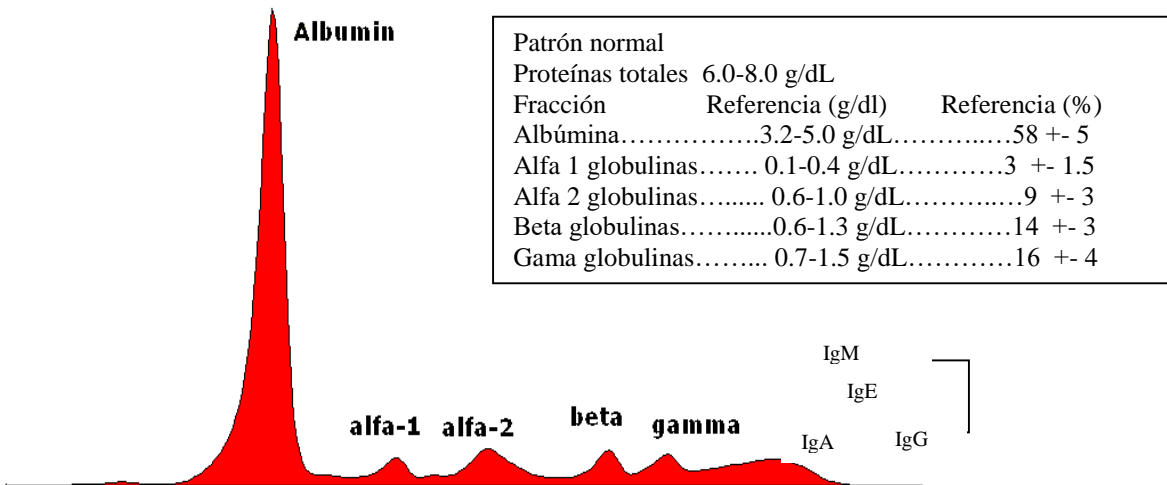


Fig. 17.- Electroforesis de proteínas en suero (Proteinograma sérico). Comportamiento de una distribución normal de las proteínas en sangre. Tomado de Bush (1999).

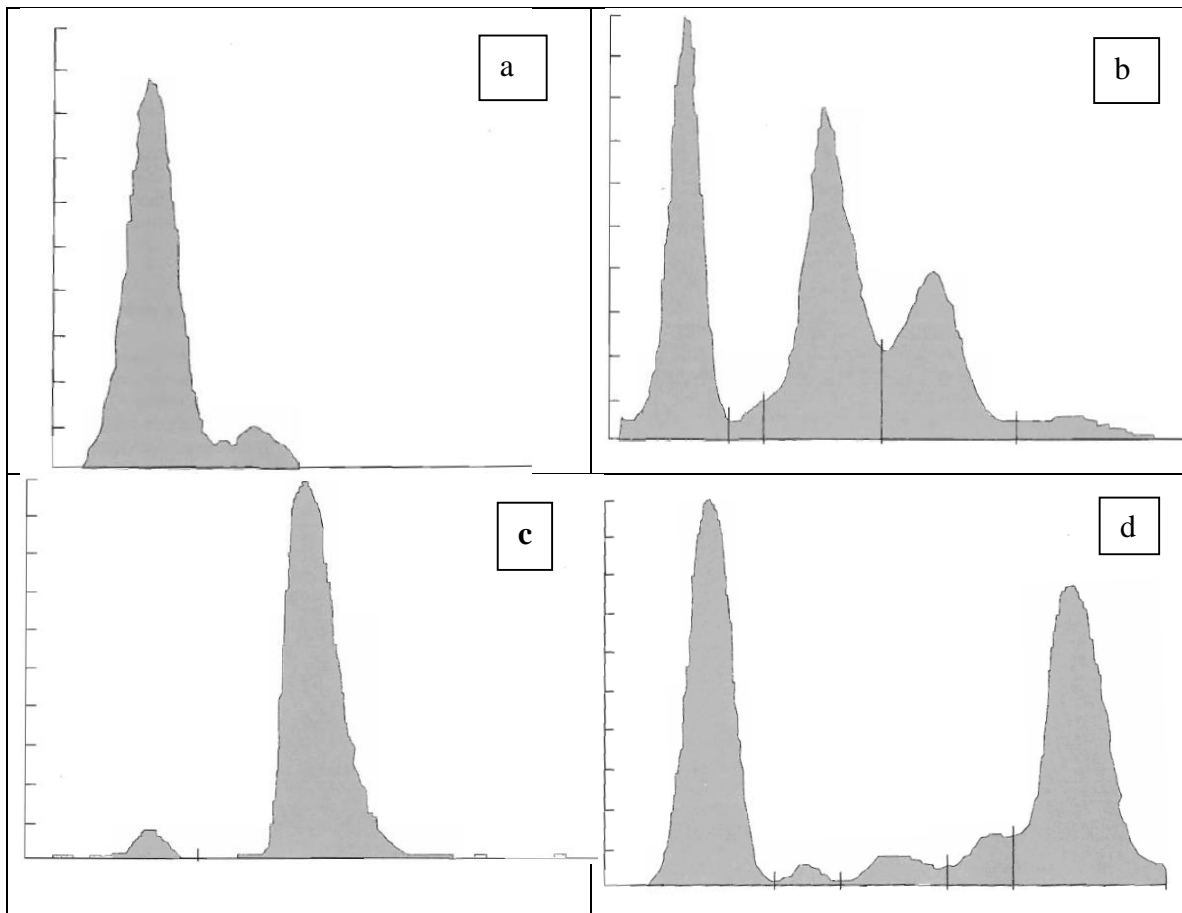


Fig. 18; Ejemplos de proteinogramas y su relación con patologías específicas. a) pacientes sin patología renal manifiesta; b) Patrón glomerular; presente en pacientes con glomerulonefritis; c) Presencia de cadenas ligeras y pequeña porción de albúmina; presente en pacientes con mieloma y otros problemas. Y d) bandas con movilidad en alfa globulinas, beta globulinas, proteínas de cadena ligera y albúmina; pacientes con mieloma múltiple. Tomado de Ocharan *et al.* (1991)

En perros un diagnóstico tardío de enfermedad renal, está asociado con un pobre pronóstico y en la mayoría de los casos se desarrolla daño potencialmente irreversible. La proteinuria, a su vez, afecta la progresión de la nefropatía y en algunos casos, como en la glomerulonefritis, es el primer y único tangible signo de la enfermedad. La proteinuria en perros debe ser monitoreada anualmente como parte de un programa anual, si pertenecen a las razas que tienen un alto riesgo de enfermedades renales (p ej. Shar-pei). O si viven en áreas endémicas de enfermedades que pueden causar daño glomerular (p ej. Leishmania). En concreto los perros de alto riesgo deberán ser monitoreados cada 6 meses. Un reconocimiento temprano y preciso de la proteinuria es necesario para ofrecer una adecuada atención médica. Por lo tanto, el análisis cuantitativo de proteína urinaria es un proceso fundamental en el diagnóstico temprano y posterior monitoreo de la enfermedad renal en perros. A pesar de que la biopsia de riñón es el más preciso y sensible método para identificar el tipo y localización de daño renal, en algunos estudios comparativos, se puede sospechar de una enfermedad renal midiendo en muestras urinarias marcadores como albúmina, CRP, proteína de unión a retinol, N-acetil-BD-glucosaminidasa, sin embargo, información de múltiples proteínas en una simple muestra de orina puede ser obtenida usando la técnica de electroforesis. Específicamente si fue encontrado en gel de electroforesis de sodio dodecil sulfato policrilamida (SDS-PAGE por sus siglas en inglés), un método no invasivo para localizar el origen de la proteína urinaria basado en su peso molecular, lo que proporciona una sensibilidad diagnóstica, comparable con resultados obtenidos con biopsia renal (Brown y Col 2010). La SDS-PAGE es considerada la prueba de oro para el análisis cualitativo de proteínas urinarias (Giori, 2011).

En animales con proteinuria glomerular idiopática que persiste o progresa a pesar de las intervenciones terapéuticas, se requiere biopsia renal para definir las lesiones glomerulares, establecer un pronóstico y dirigir las opciones terapéuticas (Hurley, 1992).

Una vez que se localiza la fuente de proteinuria glomerular, puede utilizarse la cuantificación de proteínas a fin de vigilar la progresión de la enfermedad renal y la respuesta a la terapéutica. Debe vigilarse al mismo tiempo la densidad urinaria y la creatinina sérica, ya que la disminución del índice de filtración glomerular que acompaña al deterioro de la función renal también pueden reducir las pérdidas renales de proteína y originar una

declinación de la relación Upr/Ucr. Aún es necesario valorar la estabilidad de esta relación día a día en los diferentes pacientes con función renal estable, pero las relaciones de Upr/Ucr no son apropiadas para vigilar la progresión en animales con índices de filtración glomerular que cambian con rapidez (p.ej., insuficiencia renal aguda). En tanto no se disponga de más datos la estimación de la progresión de la enfermedad y los cambios terapéuticos subsecuentes deben basarse en el contenido de proteínas en la orina de 24 h o en las tendencias observadas en el muestreo repetido de la relación de Upr/Ucr más que en uno o dos datos (Hurley, 1992).

4.4.8.1 Implicaciones de proteinuria renal persistente

Implicaciones generales

La proteinuria renal persistente, como se definió anteriormente, indica la existencia de enfermedad renal crónica. Sin embargo, la amplia gama de enfermedades renales crónicas en el perro y gato que es identificada de esta manera tiene un amplio rango de posibilidades en este curso clínico. Un considerable número de perros y gatos experimentan morbilidad o mortalidad atribuida a la Enfermedad Renal Crónica (ERC) que progresa a una proporción suficientemente rápida para causar la enfermedad clínica durante sus vidas. La enfermedad causada por la progresión de la ERC usualmente se debe a manifestaciones de falla renal pero pueden ser manifestadas solo como hipertensión. Además, perros y gatos con ERC poco progresiva o no progresiva, que no genera morbilidad o mortalidad reconocible (es decir, mueren antes debido a otras causas no relacionadas), dicho en otra forma, algunos animales tienen ERC estable, subclínica que no genera ninguna evidente consecuencia adversa para su salud a pesar del hecho que la lesión renal persiste para el resto de sus vidas (Lees, 2005).

Animales con ERC subclínica estable por periodos extensos de tiempo son posteriormente seguidas por la progresión de enfermedad renal intermitente (es decir, esporádicamente) o termina por hacerse evidente la ERC (Lees, 2005).

Basados en el evidente curso clínico de la enfermedad, animales con ERC identificados por el hallazgo de proteinuria renal persistente pueden ser categorizados como sigue:

1.- Aquellos con evidencia de ERC progresiva, determinada por:

- a) Encontrando animales en fase avanzada, o con
- b) Evaluación continua que demuestra la tendencia a empeorar

2.- Aquellos con ERC subclínica temporalmente estable, determinada por:

a) Extensos periodos (p. ej., ≥ 6 meses) sin aparente progresión de la enfermedad, seguido por:

- b) Intermitentemente o constante tendencia a empeorar.

3.- Aquellos con ERC subclínica indefinidamente estable, definidos por:

a) Periodos extensos (p. ej., ≥ 6 meses) sin aparente progresión de la enfermedad, seguidos por:

- b) Muerte o eutanasia por razones no relacionadas con enfermedad o falla renal.

Cuando la progresión natural de la ERC de un animal no es evidente, el monitoreo todo el tiempo del estado renal del animal es crucial. Tal monitoreo sirve para distinguir animales que están progresando durante el periodo supervisando de aquellos que no están progresando. Esto es, en animales con ERC actual subclínica estable, monitoreando no se pronostica el futuro. Sin embargo, un adecuado monitoreo de animales con ERC subclínica estable, puede detectar la tendencia a empeorar de manera oportuna si y cuando ello ocurre puede permitir diferenciación eventual de animales con ERC subclínica temporal vs indefinida (Lees 2005).

Por lo menos 2 escenarios posibles pueden ser propuestos para animales con ERC subclínica temporalmente estable, tales animales pueden ser que realmente estén experimentando daño renal progresivo (es decir, las lesiones están progresando) detección difícil durante este periodo. Este escenario es probable, especialmente si la progresión del daño está compensándose al mismo tiempo por los cambios estructurales y funcionales compensatorios en las porciones relativamente ilesas de los riñones. Por otro lado, tales animales tienen lesiones renales estable (es decir, esencialmente sin cambios) por extensos periodos que terminan con la reactivación del proceso antiguo o la complicación con nuevos

procesos de lesión renal. Este escenario es probable, especialmente cuando la duración de los periodos que aparentan estabilidad son prolongados o cuando las consecuencias funcionales de la lesión renal son especialmente ligeras (p. ej., causando solo microalbuminuria o ligera proteinuria en animales con adecuada habilidad para concentrar orina y preservan una buena función renal). Sin tener en cuenta tales posibilidades, esto de ninguna manera predice un escenario definitivo. El fracaso ocurrirá si se formulan las decisiones terapéuticas basados en sospechas incorrectas, solo en el escenario presente. En este escenario de incertidumbre, el monitoreo es la clave para minimizar cualquier error. La detección de tendencia al empeoramiento progresivo, como una elevación en la magnitud de la proteinuria, debe sugerir más acciones, pero demostrar la estabilidad o mejoría de la enfermedad severa, incluyendo la magnitud de la proteinuria, esta última únicamente es un indicativo para continuar con el monitoreo (**Lees, 2005**).

Micralbuminuria (MA) persistente es la forma sensible para detectar un manejo renal anormal de la proteína (**Lees, 2005**).

La MA usualmente es atribuida a alteraciones de la permeabilidad selectividad glomerular, pero la disminución del captación tubular de la albúmina que atraviesa la barrera normal de filtración glomerular también puede causar o contribuir a la microalbuminuria. Además, actualmente no hay ninguna manera práctica confiable de diferenciar la microalbuminuria de origen tubular a la de origen glomerular (**Lees, 2005**).

Debido a que la MA es la forma sensible para detectar el manejo renal anormal de proteína, la proteinuria renal persistente será la manifestación más probable en animales que realmente tienen ERC subclínica. Probablemente será la primera manifestación en animales que actualmente comienzan a desarrollar ERC subclínica. Nuevamente, el monitoreo es la clave para en un futuro diferenciar entre un paciente que está desarrollando proteinuria por el inicio de una ERC o el progreso de un paciente ya con una ERC declarada, incrementos progresivos en la magnitud de la microalbuminuria son indicativos probablemente de continuo y activo daño renal, y deberá sugerir más investigación (**Lees, 2005**).

En animales con ERC e insuficiencia renal, la magnitud de la proteinuria disminuye conforme se acerca la nefropatía a su fase final debido a que hay menos y menos nefronas restantes a través de las cuales puede ocurrir la pérdida de proteína. Por lo tanto, como la falla renal progresa, reducción en la magnitud de la proteinuria puede ser observada y necesariamente no significa que la enfermedad renal ha mejorado. De hecho, si la proteinuria realmente es un medidor de la lesión renal, esta menor magnitud de proteinuria realmente podría ser más perjudicial para las nefronas restantes que la proteinuria severa que se presentó en la fase inicial de la enfermedad (Lees, 2005).

En muchos perros (y probablemente en gatos), las lesiones renales que causan una persistente proteinuria renal son provocadas por mecanismos que son iniciados por procesos de enfermedades localizados en otro órgano o sistema (es decir, por enfermedades que no son renales primariamente o incluso desordenes urinarios) De esta manera, los riñones pueden servir como “centinelas” para ayudar a la detección de tales desordenes. Esto es, el hallazgo de proteinuria renal persistente puede alertar al veterinario y al propietario del animal de la existencia de una no evidente amenaza de la salud del animal (Lees, 2005).

El descubrimiento oportuno de una condición tratable, infecciosa, inflamatoria o neoplásica subyacente como resultado de una investigación clínica sugerida por la detección previa de una no sospechada proteinuria renal o MA existente, es un beneficio potencial importante en animales aparentemente saludables con proteinuria oculta (Lees, 2005).

En animales con enfermedades serias que amenacen sus vidas (p.ej., perros y gatos en unidades de cuidado intensivo), un indicativo de daño endotelial a lo largo de la circulación incluyendo los riñones, es la presencia de microalbuminuria transitoria o proteinuria moderada, esto es siempre que exista interrupción en la arquitectura endotelial, a tal grado que los vasos “goteen”, con esto pueden aparecer pequeñas cantidades de albúmina en la orina, si el animal sobrevive o se recupera de estas enfermedades, resolverá el escape de proteína. (Lees, 2005).

Importancia de los niveles de evidencia

Es muy importante considerar las implicaciones de la proteinuria en perros o gatos. Así como realizar las recomendaciones específicas para la intervención terapéutica. Por lo que se ha categorizado en 3 niveles (Cuadro 11). La evidencia categorizada en el nivel 1 es la más fuerte (es decir, más convincente), y la evidencia categorizada como nivel 3 es la más débil (es decir, la menos convincente) (Lees, 2005).

Nivel 1 (mejor evidencia)

Con base en los datos obtenidos a partir de:

- Al menos 1 aleatorizados adecuadamente ensayo clínico controlado.

Nivel 2 Basado en datos obtenidos de :

- Al menos 1 ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización
- cohorte o estudios analíticos de casos y controles
- Estudios c utilizando modelos de laboratorio aceptables o simulaciones en el
- especies objetivo, preferiblemente de más de 1 centro
- múltiple de series de tiempo
- resultados dramáticos en experimentos no controlados

Nivel 3

Basados en:

- Opiniones de autoridades respetadas en la base de clínica experiencia
- Los estudios descriptivos
- Estudios c en otras especies
- justificación fisiopatológica
- Informes c de comités de expertos

Inicialmente una adaptación de la obra de McGowan *et al.* por Polzin (Lees, 2004; Heine, 1998)

Cuadro 11. Clasificación de los niveles de evidencias, utilizada para indicar recomendaciones con respecto a la implicación específica de la proteinuria e intervención terapéutica. Tomado de Syme (2003).

Implicaciones específicas en perros

En perros, una proteinuria renal persistente con valores P/CU ≥ 2.0 usualmente es debido a enfermedad renal glomerular (Nivel 3) (Center, 1985). En perros con falla renal, teniendo un valor P/CU ≥ 1.0 en evaluaciones iniciales se asocia con un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad urémica. Adicionalmente, el riesgo del incremento en resultados adversos como un incremento en la magnitud de la proteinuria (Nivel 1) (Jacob, 2005).

En perros, valores de $Upr/Ucr \geq 0.5$ son evidencia de proteinuria renal persistente, cuando se encuentran repetidamente en 3 ó más muestras obtenidas con intervalo de 2 ó más semanas y no fueron atribuidas a causas prerrenales o postrenales (Lees, 2005).

En perros la microalbuminuria es evidencia de proteinuria renal persistente cuando esta es encontrada repetidamente en 3 ó más muestras obtenidas con intervalo de 2 ó más semanas y no fue atribuida a causas postrenales (Lees, 2005).

Implicaciones específicas en gatos.

En gatos, la enfermedad renal que causa proteinuria con valores $Upr/Ucr \geq 1.0$ ocurren muy rara vez, y no están disponibles los datos suficientes para determinar las implicaciones de la proteinuria en tales gatos. No obstante, valores $Upr/Ucr \geq 1.0$ en gatos deberán sugerir un alto índice de sospecha de enfermedad glomerular, algunas veces son observados en gatos con falla renal progresiva cercanos al estadio final valores de $Upr/Ucr \geq 1.0$ (pero comúnmente ≤ 2.0) (Lees, 2005).

En gatos con falla renal, el aumento progresivo de Upr/Ucr con respecto a valores iniciales en el momento del diagnóstico, puede estar relacionados con el aumentado riesgo de mortalidad. Incluyendo valores de Upr/Ucr dentro del rango de referencia, esto es, los valores bajos de Upr/Ucr , tienen el mejor pronóstico. En un estudio, teniendo un valor de $P/CU \geq 0.43$ en una evaluación inicial fueron asociado con un riesgo incrementado en la mortalidad debido a todas las causas (Nivel 2) (Lees, 2005).

En gatos no azotémicos, el riesgo de mortalidad también incrementa a la par de los incrementos en los valores de Upr/Ucr , al tomar de referencia la evaluación inicial, incluso dentro de los rangos de la referencia convencionales. En un estudio, la proteinuria fue asociada con reducida supervivencia en gatos no azotémicos. La Upr/Ucr media para los gatos que murieron fue de 0.3, mientras que la Upr/Ucr media para gatos que se descartaron (es decir, los que estaban vivos al final del estudio o en los que se perdió la continuidad) fue de 0.16 (Nivel 2) (Walker 2004, Lees 2005)

En gatos, al comparar las dos técnicas: 1) albuminuria utilizando Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas y 2) proteinuria por medida del convencional radio Upr/Ucr, han mostrado pequeñas diferencias entre la confiabilidad de ambas técnicas. Sin embargo, los valores o rangos de referencia para el radio Upr/Ucr que se requieren para diferenciar gatos con valores normales de gatos con valores indeseables, seguramente son mucho menores que los valores utilizados actualmente (Syme 2003, Walker 2004, Lees 2005).

En gatos (como en perros), la definición actual de proteinuria renal persistente es cualquiera de las siguientes: $Upr/Ucr \geq 0.5$ o microalbuminuria encontrada repetidamente en 3 o más muestras obtenidas en intervalos de 2 ó más semanas que no son atribuidas a causas prerrenales o postrenales. Sin embargo, la evaluación de algunos datos hace pensar que el límite superior del rango de referencia para Upr/Ucr en gatos machos no castrados deberá ser tan alto como $P/CU \geq 0.6$. No obstante, observaciones recientes (como se citó anteriormente) de supervivencia reducida en gatos que están asociados con magnitudes de proteinuria que se encuentran dentro del actual rango de referencia aceptado para animales sanos, ha generado nuevas incertidumbres acerca de los valores de referencia para proteinuria que deben ser usados para definir el estado de salud de los gatos (Lees, 2005).

Cómo y cuándo evaluar la Proteinuria

¿El evaluar orina permite detectar proteinuria? Si la proteinuria está presente, deberá ser un componente de las evaluaciones clínicas de los perros y gatos con alguna enfermedad grave que también indique atención veterinaria para realizar una extensa evaluación hematológica y bioquímica sérica (es decir, el UA, se realizará al mismo tiempo que el hemograma y la química sanguínea, esto para evaluar perros y gatos con enfermedades aun no diagnosticadas). Además, en animales con enfermedades crónicas que son conocidas por su complicación frecuente con enfermedad renal proteinúrica, se debe investigar la proteinuria a intervalos mayores a 6 meses mientras que tales trastornos se están manejando por periodos prolongados (Lees, 2005).

La evaluación mínima en orina para proteinuria deberá consistir de un UA completo que incluye una convencional evaluación semicuantitativa de la concentración de proteína. Debido a que existen reacciones falsas positivas en la prueba de la tira reactiva colorimétrica, se deberá realizar una evaluación turbidométrica con ácido sulfosalicílico (ASS). De forma alternativa, una prueba cuantitativa específica de especie (ensayo de ELISA), podrán ser usados para confirmar la presencia de albuminuria ante un resultado positivo de la tira reactiva (ver microalbuminuria abajo). Todas las reacciones positivas, sin tener en cuenta la densidad urinaria, deberán sugerir una continua evaluación de los riñones. No se recomienda confiar solo en la prueba de la tira reactiva, debido a la baja especificidad de las reacciones positivas (es decir, alta frecuencia de resultados falso positivos) (Brown 1998 y 2003, Bush 1999, Lees 2005).

- Reacciones positivas fuertes ($\geq 1+$; confirmada por ASS) es una indicación para proceder con la determinación del radio Upr/Ucr ya sea inmediatamente o después de haber repetido la prueba en 2 a 4 semanas y haber confirmado la persistencia de la reacción positiva (Lees, 2005).
- Reacciones positivas débiles (trazas; confirmada por ASS) es una indicación para por lo menos repetir la prueba en 2 a 4 semanas para checar la persistencia de la proteinuria, con determinación del radio Upr/Ucr si persiste la reacción positiva (Lees, 2005).
- Reacciones negativas (p ej. por tira reactiva, por ASS, o por ASS realizada en un esfuerzo por verificar una posible falsa reacción de la tira reactiva positiva) es suficiente para excluir la existencia de todas las formas de proteinuria excepto microalbuminuria (ver abajo).

Para animales en los cuales se confirma la sospecha de proteinuria, se deberá realizar las determinación del radio Upr/Ucr para establecer un punto de referencia y monitorear la evolución, incluyendo respuesta al tratamiento cuando la intervención terapéutica este indicada. Sin embargo, las variaciones observadas en los valores de Upr/Ucr en perros con proteinuria sugiere que probablemente se necesiten sucesivos radios Upr/Ucr para identificar

pequeñas diferencias de la cantidad de proteína y determinar con alto grado de seguridad cambios (elevaciones o disminuciones) en la magnitud de proteinuria prevaleciente (Lees, 2005).

Dependiendo cada circunstancia se hacen las siguientes recomendaciones, para monitorear presencia y comportamiento de proteína en orina:

- Cuando los resultados de evaluaciones convencionales para proteinuria son negativas en perros y gatos con enfermedades graves, y especialmente en aquellos con enfermedades crónicas por su frecuente complicación con nefropatías proteinúrica.
- Cuando los resultados de evaluaciones convencionales para proteinuria son negativas en pacientes aparentemente sanos con edades > 6 años para perros y > 8 años para gatos y si desea el veterinario o el dueño del animal, usar la prueba más sensible que pudiera descubrir una anomalía.
- Cuando los resultados de evaluaciones convencionales para proteinuria producen resultados inciertos o contradictorios.
- Cuando se sabe que perros o gatos están en riesgo de desarrollar una enfermedad renal glomerular (p.ej., individuos de razas o familias que genéticamente estén predispuestas a tales desórdenes). Posiblemente estas serán monitoreadas para detectar el ataque de la enfermedad tan pronto como sea posible.

Perros que tienen una marcada reacción positiva de albúmina urinaria cuando se utiliza pruebas específicas de especie comercialmente disponibles (E.R.D.-Screen Urine Test, Heska, Fort Collins, CO), y con frecuencia también tienen una relación $U_{pr}/U_{cr} \geq 0.5$. Estas marcadas reacciones positivas son una indicación para seguir adelante con el monitoreo de las relaciones U_{pr}/U_{cr} (Lees, 2005).

4.5 Síndrome Nefrótico

El término síndrome nefrótico (SN) es aplicable en cualquier condición clínica con proteinuria masiva, hipoproteinemia, hiperlipidemia y edema (Barrat, 1999; Encinas 2002). Consiste en un desorden de permeabilidad selectiva que puede ser primario (85- 90 %) o secundario (10 a 15 %) en el contexto de una enfermedad sistémica. En niños la variedad de SN más frecuente es aquella caracterizada por cambios histológicos mínimos en el glomérulo con el microscopio de luz: síndrome nefrótico a cambios mínimos (SNCM) y con respuesta a la corticoterapia o corticosensible (ISKDC 1981; Sellarés, 1998). Los niños con SN resistente a los esteroides pueden tener diferentes patrones histológicos que incluyen a la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) y la mayor diferencia se observa en la progresión de la GEFS a la enfermedad renal terminal, lo cual raramente ocurre en SNCM. Sin embargo, existe consenso en englobar ambas patologías dentro del síndrome nefrótico idiopático (SNI) y clasificar a los pacientes según la respuesta a los esteroides y al patrón histológico. (Schlesinger 1968; Broyer, 1997)

El síndrome nefrótico es una tétrada compuesta por: proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema periférico. El sello distintivo de este síndrome es la proteinuria persistente de una magnitud suficiente para producir las otras tres anormalidades. Sin embargo, muchos pacientes con proteinuria severa no desarrollan todas las facetas del síndrome nefrótico. Por lo cual, algunos investigadores definen síndrome nefrótico para los seres humanos como la pérdida diaria de más de 3.5 gr de proteína por 1.73 m² (área de superficie corporal) a través de la orina (Mitas, 1984; Chew, 1989).

La proteinuria el suficientemente grave como para producir el síndrome nefrótico puede ser producida solamente por enfermedades renales que incrementen sustancialmente la permeabilidad glomerular a proteínas plasmáticas, particularmente albúmina (DiBartola, 1980; Kaysen 1986). Enfermedades renales que resultan en proteinuria glomerular son clasificadas típicamente como glomerulonefritis inmunomediadas o amiloidosis (Chew, 1989; Polzin, 1989).

La enfermedad glomerular inmunomediada es más frecuente que la amiloidosis en perros y es caracterizada por depósitos de complejos inmunes en estructuras glomerulares. Los depósitos están formados por agregados de complejos inmunes *in situ* o por el depósito de complejos inmunes circulantes preformados y resultan en daño de los glomérulos. Glomerulonefritis inmunomediada puede ocurrir como una enfermedad primaria o como resultado de varias enfermedades sistémicas (p. ej. Infecciones crónicas, dirofilariasis, lupus eritematoso sistémico, Cáncer o hipoadrenocortisismo) (Polzin, 1989).

La amiloidosis renal en perros se caracteriza por deposición de amiloide reactivo (p. ej. Proteína amiloide A sérica) y subsecuente daño en el glomérulo. Amiloidosis puede resultar de varias enfermedades inflamatorias crónicas, ocurrir en asociación con diabetes *mellitus* e hipotiroidismo o como una aparente condición primaria sin causa subyacente identificable (amiloidosis familiar) (Spyridakis, 1986; DiBartola 1992).

4.5.1 Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico del SN involucra fundamentalmente una base genética predisponente además de presencia de células T anómalas con formación muy aumentada de interleucina 2 (IL-2) y de sus receptores y finalmente una disminución de la carga polianiónica de la membrana glomerular y aparición de proteinuria masiva (Encinas, 2002)

4.5.1.1.- Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Se han descrito marcadores genéticos del CMH en el cromosoma 6 (humanos), para el SNMC tanto corticosensible como corticoresistente, con un aumento en la frecuencia de ciertos antígenos como HLA-B12, HLA-B8 Y HLA-B27, aunque ninguno de estos tiene valor predictivo sobre la remisión o recaídas. Se señala una asociación significativa entre el SN corticosensible y el HLA- DR7. En los pacientes corticoresistentes, la única asociación significativa fue la combinación DR3/DR7. Otros alelos aparecen como protectores, así la presencia de DR2 y el DR4 reduciría riesgo de desarrollar la enfermedad en los portadores DR7+ (Encinas 2002)

4.5.1.2 Inmunofisiopatología

Se sugiere un mecanismo inmune relacionado a atopia (asma y eczema), variación estacional de las recaídas, susceptibilidad al neumococo, respuesta a los corticoides, a la ciclofosfamida y a la ciclosporina, a enfermedad de Hodgkin, y sarampión. Sobre estos conceptos, se sugiere que el SNCM estaba causado por una linfoquina glomerulotóxica circulante producida por reservorios de células T aberrantes que activadas en el intersticio glomerular elaboran citoquinas (IL-1, IL-2), las que causarían aumento de la permeabilidad glomerular dando origen a la proteinuria. En la fase de recaída, hay un descenso de la IgG e IgA con elevación de la IgM y de la IgE. (Encinas 2002)

4.5.1.3 Alteraciones de la barrera glomerular de filtración

El defecto funcional de la barrera glomerular causante de la proteinuria en el síndrome nefrótico corticosenible está mediado por linfoquinas, producidas por linfocitos T activados a lo largo del desarrollo de la recaída (IL-2 y su receptor) las que elaboradas por células mononucleares activadas digieren el proteoglicano heparansulfato, ocasionando una eliminación aumentada de glucosa aminoglucano y de heparansulfato, que se normaliza con la remisión del cuadro. Se describe además una reducción de la carga normal de la barrera aniónica que puede ser neutralizada por sustancias de alta carga catiónica. El radio y la densidad de los poros moleculares están disminuidos (Encinas, 2002)

4.5.2 Fisiopatología del Edema:

Se involucran simultáneamente los mecanismos de *underfill* y *overflow*. Su aparición en el SNCM se objetiva cuando la albúmina sérica es inferior a 2 g/dl, tanto la ascitis como el derrame pleural aparecen cuando la albuminemia es inferior a 1.5 g/dl (Encinas, 2002)

a.- Hipótesis underfill o alteración del Equilibrio de Starling: Hay un aumento de las pérdidas urinarias de albúmina y el porcentaje del catabolismo renal de esta misma está muy elevado. Si bien en circunstancias normales el hígado es capaz de aumentar la síntesis de albúmina en un 300 % en el SNMC la recaída no logra contrarrestarlo. La hipoalbuminemia produce una disminución de la presión oncótica plasmática, favoreciendo

el paso de líquido al espacio intersticial dando lugar a una situación de hipovolemia, lo que aumentaría la reabsorción renal de sodio y agua (cuando la presión oncótica es inferior a 8 mmHg siendo lo normal 25 mmHg), originando una reducción de la presión hidráulica intraglomerular, con la subsiguiente vasoconstricción de la arteriola eferente (Encinas, 2002).

b.- Hipótesis overflow, retención renal primaria de sodio: algunos síndromes nefróticos tienen aumentada la volemia, sugiriendo que la retención de sodio/agua no es secundaria a la depleción intravascular, sino más bien a una alteración renal primaria, que daría lugar a una reabsorción inadecuada por alteraciones intrarrenales, factores hormonales circulantes o por efectos nerviosos; aunque los mecanismos y zonas tubulares afectadas aún están por determinar. (Encinas, 2002)

4.5.3 Historia y examen Físico paciente canino con síndrome nefrótico.

Los signos clínicos en perros con síndrome nefrótico son variados y pueden incluir, pérdida de peso, hinchazón de las extremidades o el tronco ventral (edema), distensión abdominal leve (ascitis), signos asociados con el desarrollo de falla renal (p ej. vómito, anorexia), manifestación de tromboembolismo pulmonar (p. ej. disnea y debilidad) (Dibartola, 1980; Polzin, 1989). Debido a que la enfermedad glomerular frecuentemente es secundaria a otros procesos de enfermedad, los signos clínicos del animal pueden ser los de la enfermedad primaria, con evidencia de síndrome nefrótico emergente a partir de las pruebas de laboratorio. A la inversa, a la enfermedad subyacente primaria puede no ser fácilmente evidente en animales con enfermedad glomerular secundaria. Por lo tanto, el hallazgo de síndrome nefrótico deberá siempre impulsar la cuidadosa búsqueda de una enfermedad subyacente identificable (Relford, 1996).

Hipoalbuminemia

La hypoalbuminemia es el componente predominante del síndrome nefrótico, se debe principalmente a la continua pérdida de grandes cantidades de albúmina en la orina. A pesar de mecanismos tales como la tasa de síntesis de albúmina, el catabolismo y la ingesta de proteína dietética están involucrados en la homeostasis de la albúmina, la proteinuria es

el factor inicial que conduce a hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. El diagnóstico del síndrome nefrótico depende del hallazgo de hipoalbuminemia debido a la pérdida renal de albúmina. Esto se realiza al determinar que el grado de proteinuria es tan grave que genera la hipoalbuminemia. Debido a que varios mecanismos se combinan para establecer la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. La magnitud de la proteinuria necesaria para causar la hipoalbuminemia en un paciente es variable. Por lo tanto, otras causas de hipoalbuminemia deberán ser descartadas, esto para corroborar que la proteinuria es la causa de la hipoalbuminemia. La albúmina es la proteína plasmática más abundante y osmóticamente activa, es producida en el hígado bajo la influencia de la presión oncótica de suero y la dieta, la hipoalbuminemia puede ser resultado de mala alimentación, disminución en la producción de la albúmina por el hígado, el aumento de la pérdida de albúmina a través del tracto gastrointestinal o los riñones, o el secuestro en los compartimentos de líquido en el espacio intersticial (Relford y Lees, 1996).

Globulinas Séricas

La evaluación de la hipoalbuminemia deberá iniciar con la observación de los niveles de globulinas séricas. Si las concentraciones de albúmina y globulinas séricas disminuyen, se debe sospechar de aumento en la pérdida a través del tracto gastrointestinal, sin embargo, algunos pacientes con enteropatía perdedora de proteínas, tienen niveles normales o elevados de globulinas. Las globulinas son grandes y generalmente son restringidas del filtrado glomerular; sin embargo, daños graves de la capacidad de selectividad por tamaño del glomérulo puede resultar en pérdida de globulinas a través de la orina. Si la hipoalbuminemia se asocia a concentraciones de globulinas normales o elevadas, se deben considerar todos los mecanismos (p. ej. dieta pobre en proteínas, disminución en la producción, aumento en las pérdidas y secuestro). La detección de proteinuria en un caso de hipoalbuminemia, deberá impulsar la medición de proteína en la orina y la evaluación de otras características del síndrome nefrótico. (Relford y Lees, 1996)

Edema y acumulación de líquidos

La hipoalbuminemia puede causar edema y acumulación de fluido en espacios anatómicos potenciales. La disminución de la presión oncótica vascular puede coincidir con

la acumulación anormal de líquido bajo en proteínas en el tercer espacio (es decir trasudado). La magnitud de la hipoalbuminemia necesaria para producir la acumulación de líquido por lo general es grave (< 1.5 g/dl). Hipoalbuminemia moderada (< 2 g/dl) puede producir acumulación anormal de fluido con un aumento simultáneo de la presión hidrostática. Por el contrario, el secuestro de la albúmina se puede producir en el fluido (es decir, el exudado) que es secundario al aumento de la presión hidrostática o a un aumento de la permeabilidad vascular. Los fluidos asociados con estas anomalías se caracterizan por tener altas concentraciones de proteína (Relford y Lees, 1996)

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia observada en casos de nefrosis, se asocia a alteraciones en el metabolismo de los lípidos, se incluyen incremento en la síntesis y disminución en el aclaramiento de lipoproteínas. Hipercolesterolemia patológica está asociada con pocas condiciones en la medicina veterinaria. Por lo tanto, el primer paso en la evaluación del paciente, debe ser la confirmación de la hipercolesterolemia. Una muestra de sangre tomada del paciente después de 12 h de ayuno, es muy útil para confirmar la hipercolesterolemia, antes de realizar otra prueba. Hiperlipidemia posprandial es común, pero los perros normales deben tener los niveles de lípidos séricos bajos después de un ayuno de 12 h.

Las pocas enfermedades distintas de síndrome nefrótico que causan hipercolesterolemia en perros incluyen hipotiroidismo, hiperadrenocortisismo, diabetes *mellitus*, pancreatitis, dislipoproteinemia primaria y enfermedad hepática. La diabetes *mellitus*, enfermedad hepática y pancreatitis frecuentemente se detectan o se sospecha en base a la historia clínica, examen físico de rutina, hemograma, panel de bioquímica sérica y UA. La identificación de la enfermedad hepática puede requerir el uso de pruebas de función hepática (p. ej. determinación de ácidos biliares). La confirmación del hipotiroidismo e hiperadrenocortisismo requiere evaluación de la función glandular tiroidea y suprarrenal respectivamente. Dislipidemia primaria se debe considerar después de haber descartado las causas comunes de hipercolesterolemia (Relford y Lees, 1996)

Acumulación de líquido extracelular

La distribución de líquido en espacios extracelulares del cuerpo (p. ej. el vascular, intersticial, y compartimientos del tercer espacio) es controlada por la presión hidrostática y oncótica dentro de los capilares e intersticio, la permeabilidad vascular, el drenaje linfático. El síndrome nefrótico resulta en una acumulación de trasudado por alteración de presión oncótica vascular. Cuando se pierde albúmina en casos de síndrome nefrótico resulta en concentraciones séricas menores a 1.5 g/dl, la disminución de presión oncótica vascular da inicio a una acumulación de líquido en terceros espacios. Signos clínicos de acumulación de líquido extracelular (edema subcutáneo, distensión abdominal, disnea) pueden ser fácilmente apreciables durante el examen físico. Para identificar efusión pleural o abdominal, serán necesarios estudios radiográficos y ultrasonográficos. Otros desórdenes a considerar como posible causa de edema o trasudado, son enfermedades que produzcan hipoalbuminemia o aumento de la presión hidrostática intravascular. Los diagnósticos diferenciales para hipoalbuminemia, se han discutido anteriormente. Las causas comunes de incremento en la presión hidrostática intravascular son falla cardíaca derecha, hipertensión portal y puentes vasculares. El incremento de la presión hidrostática en vasos linfáticos como resultado de obstrucción o incremento en presión venosa central puede resultar en formación de edema o acumulación de fluido linfático en cavidades corporales. Este líquido contiene de forma característica linfoproteínas y linfocitos.

Enfermedades que alteran la permeabilidad vascular usualmente se asocian con vasculitis o inflamación, lo cual puede producir exudación de líquido y células. La vasculitis asociada con inflamación se diagnóstica mejor por biopsia de piel. Las efusiones que se producen por alteración de la permeabilidad capilar usualmente producen trasudados modificados o exudados, por la concentración de proteínas y celularidad. En contraste el síndrome nefrótico produce trasudado puro (Relford y Lees, 1996).

4.5.4 Hipertensión sistémica

La hipertensión y tromboembolismo son las mayores complicaciones secundarias del síndrome nefrótico. Pacientes con síndrome nefrótico, es una población heterogénea con respecto a hipertensión; por lo tanto, la hipertensión debe ser corroborada antes de instaurada la terapia. En el pasado, los pacientes con síndrome nefrótico se pensaba que presentaban hipovolemia; pero observaciones recientes muestran que la hipovolemia es rara y que estos

pacientes con síndrome nefrótico tienen hipervolemia y por consecuencia hipertensión. El mecanismo principal para la hipervolemia incluye la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, deficiencia de la natriuresis mediada por el péptido natriuretico atrial, y alteración de mecanismos intrarenales del transporte de sodio (Relford y Lees, 1996).

4.5.5 Tromboembolismo

La hipercoagulabilidad con complicaciones tromboembólicas secundarias son comúnmente observadas en pacientes con síndrome nefrótico. El desarrollo de un estado hipercoagulable en síndrome nefrótico es complejo y debido a la combinación de la pérdida renal de albúmina, antitrombina, e inhibidores de la fibrinólisis (p. ej. plasminogeno y alfa 1 antitripsina) en conjunto con una hiperfibrinogenemia y un mayor número y función de las plaquetas. Es difícil determinar qué pacientes son predispuestos a tromboembolismo y no se ha establecido directriz confiable para saberlo. Sin embargo. Se sospechará cuando el paciente presente fibrinógeno elevado y concentraciones séricas bajas de antitrombina con trombocitosis concurrente (Relford y Lees, 1996).

4.6 Recomendaciones en pacientes con Proteinuria Renal Persistente.

Principios Generales

Estrategias apropiadas para la proteinuria renal persistente, se sugiere seguir esta serie de pasos escalonados que dependen de la magnitud de la proteinuria y el estado del paciente (Fig. 19):

- **Monitoreo (primer nivel)** – Se refiere a la repetición de una o más pruebas que han sido realizadas de forma previa en orden para detectar cambios, conforme pasa el tiempo. El principal propósito de monitorear es la detección específica de las tendencias (es decir, cambios deban sugerir acciones futuras) de manera oportuna (Lees, 2005).
- **Investigación (Segundo Nivel)** – Se refiere a la realización de pruebas nuevas o adicionales en un orden para descubrir una enfermedad sistémica subyacente o para definir más exactamente la enfermedad renal del animal (Lees, 2005).

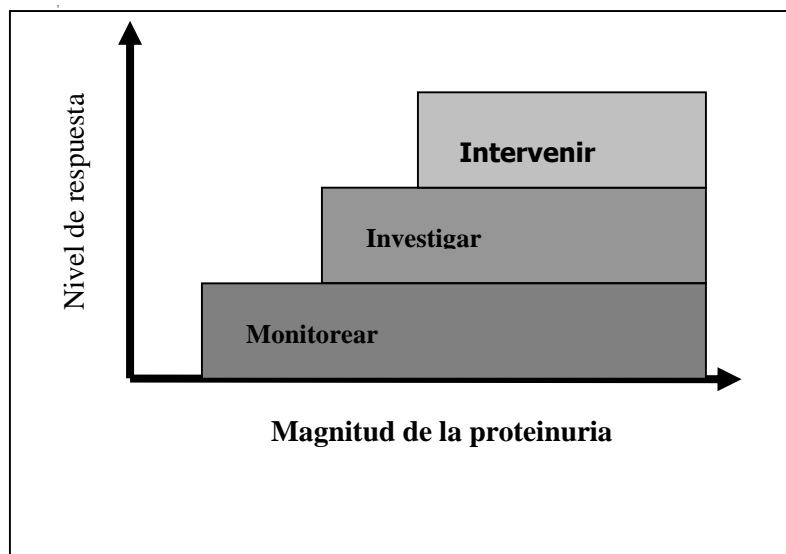


Fig. 19.- Modelo representativo esquemático, paso a paso y de forma escalonada recomendado en proteinuria. Tomado de Lees (2005).

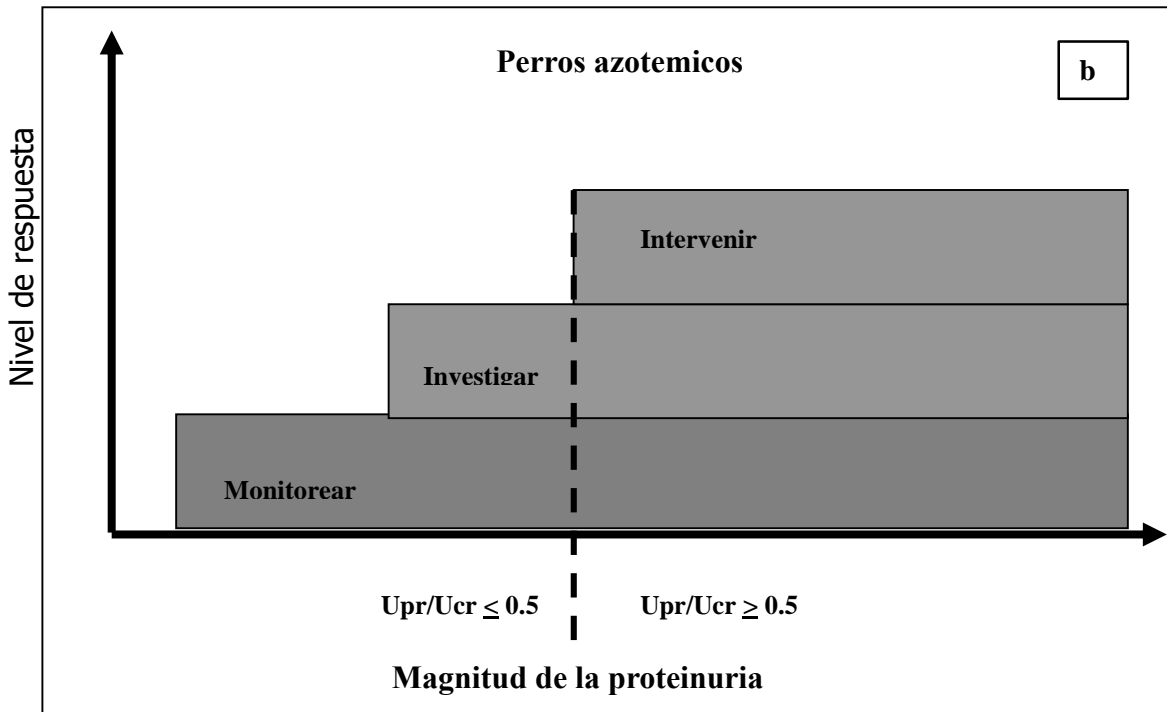
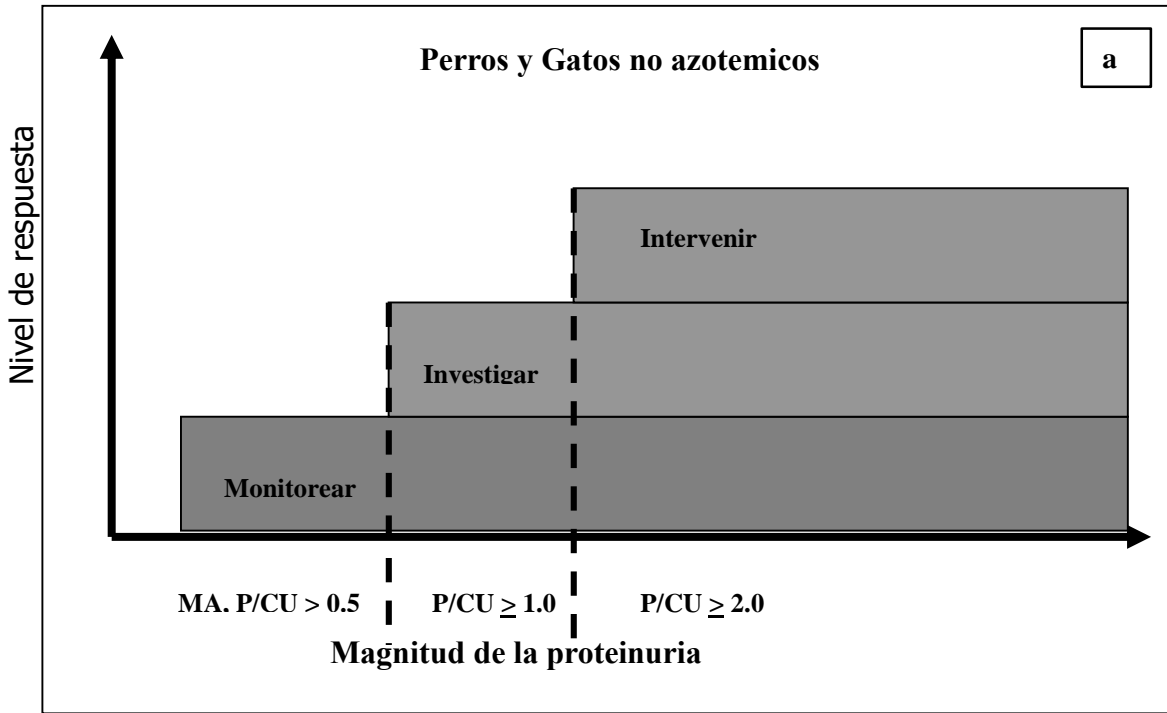
La implementación de estas recomendaciones deberá ser secuencial. Es decir, uno deberá solo monitorear (sin investigar o intervenir) en circunstancias menores. Sin embargo en otras circunstancias más complicadas, se deberá investigar así como también monitorear (pero no intervenir). Tal acercamiento paso a paso puede ser inmediato o secuencial, esto

dependiendo de la situación. Más adelante, se debe intervenir así como investigar y monitorear en las circunstancias más complejas, y una vez más, esta aproximación puede ser inmediata o secuencial, dependiendo de la situación. Importante, la correcta implementación de esta aproximación escalonada evitara intervenciones sin apropiada investigación (especialmente pruebas invasivas) sin la suficiente evidencia, que podría elevar el monitoreo, para justificar el riesgo al animal y el costo al propietario (Lees, 2005).

4.3.9.3 Recomendaciones Específicas

La proteinuria renal persistente siempre deberá sugerir una acción, pero las acciones adecuadas dependen de la prevaleciendo magnitud de la proteinuria y el estado clínico del paciente. Las categorías de las posibles acciones son:

- Posible monitoreo – Significa descubrir las tendencias del empeoramiento rápidamente en los animales con ERC subclínica que aparentemente son estables, esto debido a que estos están en riesgo de tener o desarrollar ERC progresiva, y entonces pueden requerir la intervención terapéutica (o para evaluar la respuesta a la terapia) (Lees, 2005).
- Investigación Diagnóstica – Significa detectar cualquier enfermedad diagnosticable, infección tratable, inflamación o neoplasia que pudiera ser la causa subyacente de la enfermedad renal del animal.
- Intervención Terapéutica – Significa “Renoprotección” (es decir, lento rango de progresión de la enfermedad renal) y usando la reducción de la magnitud de la proteinuria como un índice de la respuesta terapéutica. Las estrategias de tratamiento a considerar son la alimentación con una adecuada dieta (reducida cantidad pero alta calidad de la proteína, con suplementación de ácidos grasos omega 3), administrar una droga inhibidora de la enzima convertidora de la angiotensina o ambos. (Lees, 2005).



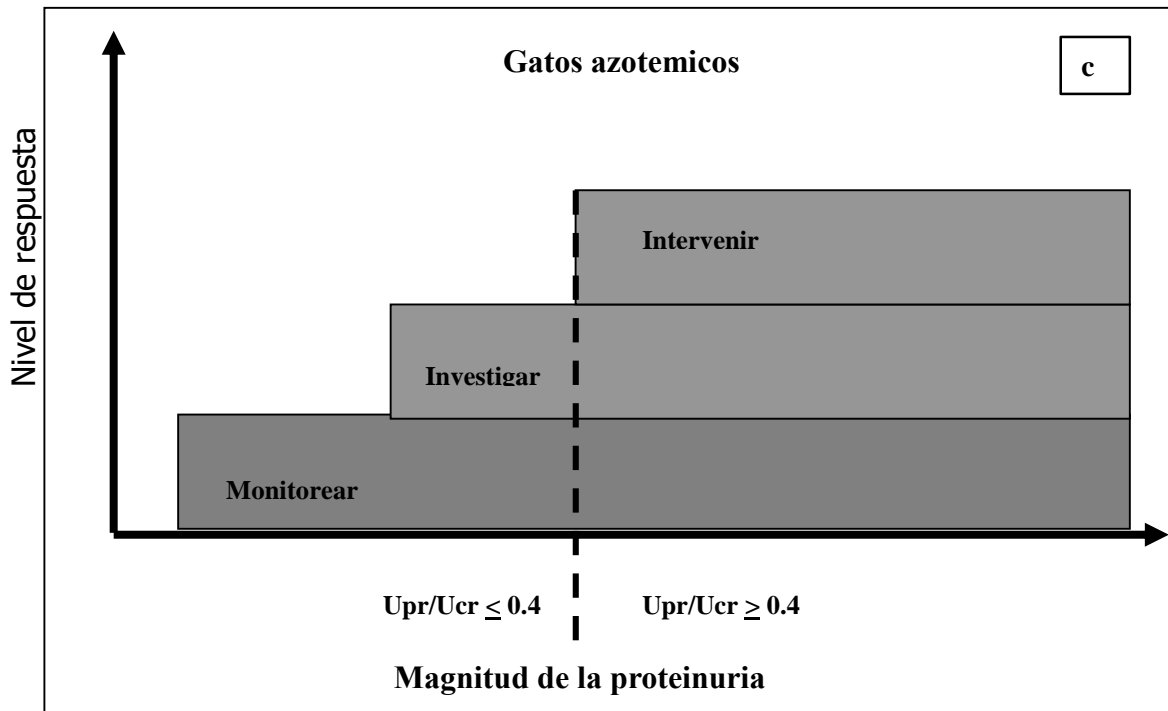


Fig. 20 .-Resumen de recomendaciones en base a la magnitud de la proteinuria que debe incitar que realiza una escalada específica las respuestas a proteinuria dependiendo del estado del paciente (A) en perros y gatos no azotémicos, (B) en perros azotémicos, y (C) en gatos azotémicos. MA, Microalbuminuria; Upr/Ucr; relación proteinuria creatinuria. Tomado de Lees (2005).

El constante monitoreo es suficiente para lograr de manera oportuna la detección de cualquier tendencia al empeoramiento y está recomendado para:

- Perros y gatos no azotémicos con microalbuminuria persistente.
- Perros y gatos no azotémicos con proteinuria renal persistente y valores $Upr/Ucr \geq 0.5$. (Fig. 20 a).

Nota: Cuando una infección subyacente, condición inflamatoria o neoplásica es ya evidente (es decir, previamente diagnosticada o clínicamente evidente ahora) en perros gatos en esta categoría, el monitoreo deberá ser combinado con el tratamiento adecuado para la condición subyacente, cuando es posible (Lees, 2005).

La investigación diagnóstica está enfocada a encontrar una enfermedad subyacente potencialmente tratable. La constante y adecuada supervisión está recomendada para:

- Perros y gatos no azotémicos con magnitudes elevadas de MA persistente

- Perros y gatos no azotémicos con proteinuria renal persistente y $Upr/Ucr \geq 1.0$.

Después de la apropiada investigación y el tratamiento específico de cualquier enfermedad subyacente identificada, se sugiere un adecuado monitoreo en los siguientes casos:

- Perros con ERC que cause azotemia y valores $Upr/Ucr \geq 0.5$
- Gatos con ERC que cause azotemia y valores $Upr/Ucr \geq 0.4$
- Perros y gatos no azotémicos con proteinuria renal persistente y valores $Upr/Ucr \geq 2.0$.
(Fig. 20 b y c) (Lees, 2005).

Recomendaciones de intervención en base a los niveles de evidencia.

Las recomendaciones para responder a la proteinuria son proporcionales aquí dentro a pesar del hecho que pocos datos con que dirigirse estas preguntas del clínica importantes están disponibles. De hecho, solo una recomendación incluso se apoya parcialmente por los resultados de un ensayo clínico aleatorio controlado (Lees, 2005).

Las recomendaciones para el tratamiento de perros no azotémicos con proteinuria renal persistente y valores $Upr/Ucr \geq 2.0$ está basado, principalmente en resultados de un ensayo de control aleatorizado Terapia-Placebo con Enalapril para perros con glomerulonefritis reportado por Grauer y colaboradores (nivel 1) (Grauer, 2000). Sin embargo, todos los perros que entraron en ese ensayo tuvieron valores ≥ 3.0 , y las recomendaciones para iniciar el tratamiento si los valores Upr/Ucr son ≥ 2.0 es basado únicamente por la opinión de los expertos (nivel 3). Adicionalmente, todos los perros en este ensayo se alimentaron con dieta renal y se les dio una terapia a dosis baja de aspirina, Por lo tanto los beneficios de la terapia con enalapril que se observó en este ensayo era de alguna forma incierto y dependiente de ambos tratamientos concomitantes (Lees, 2005).

Las recomendaciones para tratar perros azotémicos con proteinuria renal persistente y valores de $UPC \geq 0.5$ es basado principalmente en los resultados de estudios experimentales en dichas especies (nivel 2). En un estudio de perros con un modelo de remanente renal de IRC. Estos también tuvieron moderada proteinuria, la terapia con enalapril redujo la proteinuria y moduló el daño renal progresivo (Brown, 2003; Lees, 2005).

La proteinuria y la hipertensión sistémicas son reconocidas como factores de riesgo para enfermedad renal crónica (ERC), son consecuencias de enfermedad renal crónica y también conducen a la pérdida de tejido funcional

En un estudio realizado por Wehner *et al.*, En 2008 con 60 pacientes con diferentes enfermedades, donde se midieron factores como de aclaramiento plasmático de creatinina exógena (ECPC), radio Upr/Ucr y mediciones Doppler ecográficas de la presión arterial sistólica (PAS). Con la finalidad de investigar la relación entre proteinuria, hipertensión sistémica y tasa de filtración glomerular en perros con enfermedades renales y no renales, y determinar si la proteinuria y la hipertensión se asociaban con tiempos cortos de sobrevida en pacientes con enfermedad renal crónica. Se observó una correlación inversa débil pero significativa entre la UPC y ECPC, una correlación inversa significativa entre la PAS y ECPC y una correlación positiva débil pero significativa entre la UPC y PAS. Algunos de los perros con ERC fueron proteinúricos y casi todos hipertensos.

En dicho estudio las neoplasias fueron comúnmente asociadas a proteinuria en pacientes con aclaramiento de creatinina plasmática exógena normal, la ERC fue la causa más común que produjo hipertensión, y los perros con ERC, hipertensión y proteinuria se asociaron a tiempos de sobrevida cortos (Wehner, 2008).

En perros diversos estudios han descrito incremento en los niveles séricos de proteína C reactiva, (CRP por sus siglas en inglés) en respuesta a una variedad de condiciones patológicas, incluyen enfermedades infecciosas, traumatismos, cirugía, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o enfermedades inmunomediadas (Conner, 1998; Nakamura, 2008; Chan, 2009; Gebhardt 2009). Por lo tanto la proteína C reactiva sérica, se ha sugerido como una importante proteína de fase aguda en los perros, y su medición puede contribuir significativamente a la detección, pronóstico y/o monitoreo de enfermedades subyacentes (Eckersall, 2010)

Recientemente, la CRP, también fue detectada en muestras de orina de perros con enfermedad renal crónica (Smets, 2010). La enfermedad renal crónica en perros es progresiva y típicamente termina con uremia y muerte (Finco, 1999). Por consiguiente la identificación de los factores de riesgo y los métodos diagnósticos mejorados son necesarios en la detección

de las primeras etapas de la enfermedad renal, y se podrá ayudar disminuir la progresión de la enfermedad. (Lees, 2004; Grauer, 2005). La determinación de la Tasa de Filtración glomerular (TFG), usualmente medida con el aclaramiento plasmático de creatinina exógena (ECPC), se acepta como la mejor estimación global de la función renal en perros y puede ser utilizado para evaluar el inicio y la progresión de la enfermedad renal en perros (Heiene, 1998; Höchel, 2004; Wehner, 2008; Raila, 2010). Las concentraciones de creatinina plasmática o urea en plasma han sido usadas como marcadores endógenos, pero sólo proporcionan una estimación aproximada de la TFG cuando ya se ha perdido el 75% función renal (Grauer, 2005) Por otra parte, la proteinuria no es solo un indicador de enfermedad renal se asocia con la tasa de progresión de la enfermedad renal. La inflamación puede contribuir aún más al riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal (Westhuyzen, 2000; Jacob, 2005). Sin embargo, a conocimiento de los autores, ningún estudio ha investigado la relación de los biomarcadores inflamatorios a la función y / o proteinuria renal en los perros. Por lo tanto, se realizó el presente estudio para evaluar la concentración de CRP en el suero de los perros clínicamente sanos y en perros con enfermedad renal de origen natural, con el fin de averiguar si existe una relación entre la CPR en suero y marcadores establecidos de la función renal, como la tasa ECPC, creatinina plasmática y radio Upr/Ucr.

En conclusión, los perros con daño renal presentaron mayor cantidad de CRP comparados con perros sanos. Los resultados mostraron que la CPR se asoció positivamente con aumento en el radio Upr/UCr, a pesar de la presencia de proteinuria grave (Upr/UCr > 2,0).

Recientemente se informó que la concentración de IL-6 está invariablemente elevada en perros enfermedad renal crónica termina. En estos pacientes también se observó un gran número de infiltrados de células mononucleares inflamatorias, que pueden contribuir a la inflamación local y la fibrosis renal en perros con uremia. Una mayor filtración glomerular de proteína y posterior endocitosis por células tubulares proximales inducen la síntesis de citosinas proinflamatorias las cuales pueden desencadenar el desarrollo de inflamación intersticial, que se cree que es responsable de la progresión de la enfermedad renal en los estados proteinúricos, lo que sugiere que la inflamación puede ser un importante mecanismo de proteinuria en perros (Raila, 2011).

Adicionalmente, en estudios de perros con indicios de lesión renal, la suplementación dietética con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 redujo la proteinuria y disminuyó la progresión de la enfermedad renal, mientras que, la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-6 incrementó la proteinuria y aceleró la progresión (Brown, 1998; 2000).

Todas las otras recomendaciones en este acuerdo general son aportadas por la opinión de los expertos (nivel 3). Actualmente, ningún dato con respecto a una “*renoprotectiva*” reducción de la proteinuria citados está disponible. (Es decir, administración de un tratamiento que disminuya o mejore el desenlace) en gatos. Similarmente no hay datos disponibles con respecto a una renoprotectiva reducción de la microalbuminuria en perros o gatos (Lees, 2005).

El acuerdo general está enfocado a la detección y tratamiento de animales con proteinuria renal persistente, la cual es una de muchas posibles manifestaciones de ERC en perros y gatos y que es importante evaluar y tratar apropiadamente. Aunque veterinarios a cargo de animales con enfermedad renal pueden necesitar prestar mayor atención a la proteinuria. También no se debe perder de vista la demostrada importancia de asistir otros problemas que frecuentemente surgen en perros y gatos con enfermedad renal o falla renal.

4.7 Generalidades en el manejo farmacológico del paciente proteinúrico

El tratamiento de la proteinuria comprende el manejo de la patología de base, tratamiento energético de la presión arterial, uso de fármacos antiproteinúricos como inhibidores de la enzima de conversión y/o antagonistas del receptor de angiotensina, y otros tratamientos coadyuvantes (Flores, 2009).

Para la prevención del daño renal en enfermos con diabetes *mellitus*, existen dos estrategias terapéuticas eficaces para reducir los niveles de albúmina urinaria y disminuir de manera significativa el daño renal. Estas estrategias se basan fundamentalmente en el control estricto de la glucemia y tratamiento antihipertensivo, utilizando inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (Halabe, 1999).

Intervenciones con potencial renoprotector para modular la proteinuria incluyen la administración de agentes farmacológicos, especialmente los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Fig. 21 y 22), así como ciertas modificaciones en la dieta.

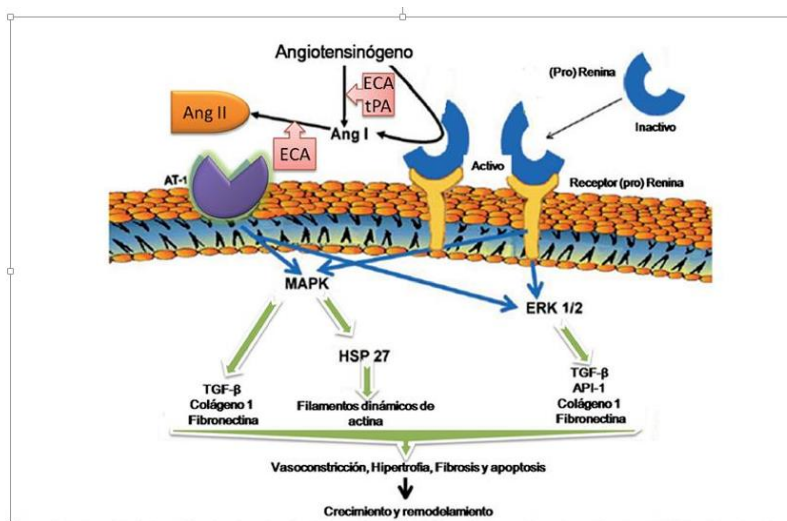


Fig. 21.- Acciones bioquímicas de (pro) renina y Ang II en los receptores tipo I. ACE. Enzima convertidora de angiotensina, ERK/1,2: señal extracelular reguladora de quinasa ½, MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos, Hsp27: proteína de choque térmico, PAI 1: inhibidor del activador de plasminógeno 1, tPA: activador del plasminógeno tisular, TGF-β: factor de crecimiento transformante β1 (Abassi et al., 2009)

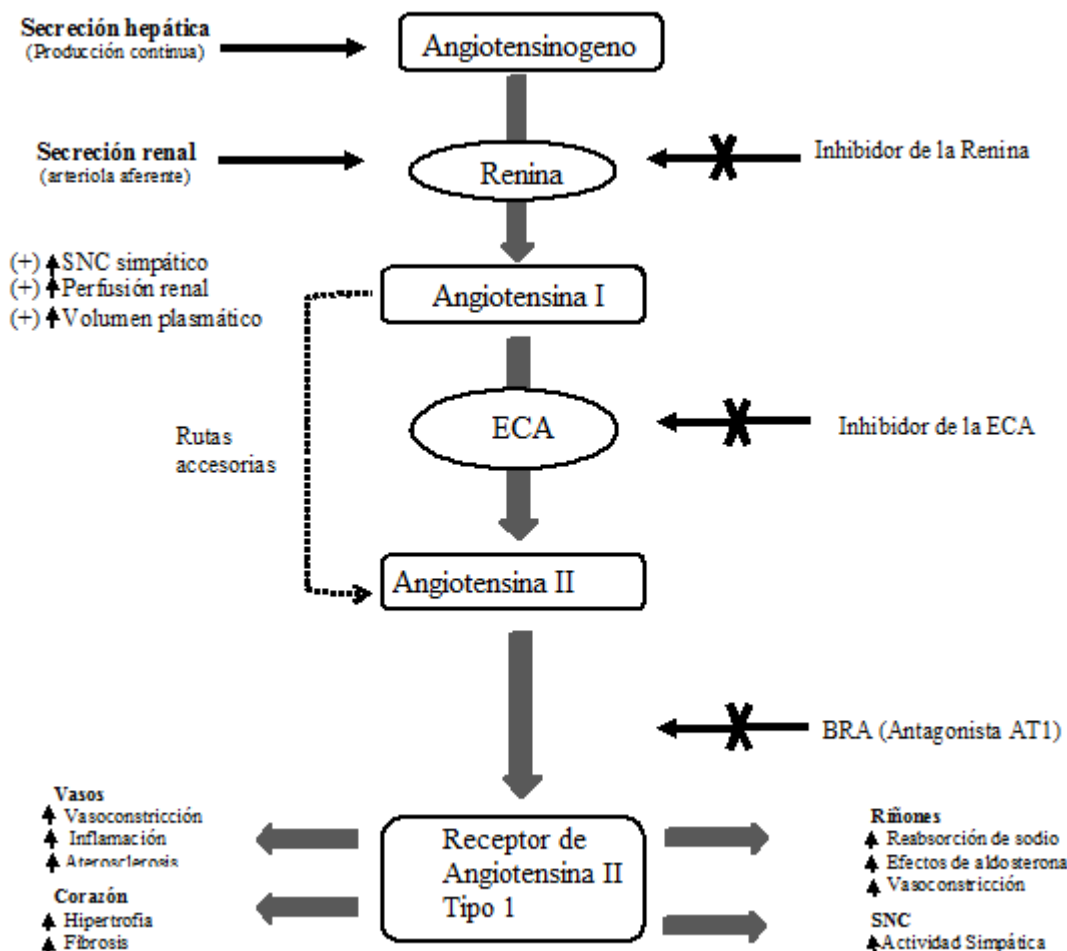


Fig. 22.- Efectos de los agentes farmacológicos sobre el sistema Renina – Angiotensina. Tomado de Bustamante (2008).

Por ejemplo, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuyen la producción de angiotensina II (Ang-II). Sin embargo la ang-II tiene múltiples efectos. Estos incluyen efectos hemodinámicos, al mismo tiempo aumenta la presión capilar glomerular y disminuye la perfusión de capilares peritubulares. La Ang-II también tiene un papel directo en la alteración de la permeabilidad glomerular a proteínas y tiene numerosos efectos no hemodinámicos (por ejemplo, inducción de la liberación de citoquinas, la activación de los macrófagos, estimulación de la proliferación de células mesangiales, formación de la matriz mesangial, etc.) que promueven la inflamación y la fibrosis.

La ang-II también tiene efectos de la sobre la permselectividad de la pared capilar y presión intraglomerular, lo que da como resultado aumento de la proteinuria

Los inhibidores de la ECA reducen la proteinuria al contrarrestar estos efectos. Sin embargo, los efectos renoprotectores de la administración de los inhibidores de la ECA podrían ser importante al limitar los efectos de la Ang-II que no tienen nada que ver con la reducción de la proteinuria, *per se* (por ejemplo, mediante la reducción de la hipoxia peritubular, o limitando la estimulación mediada por ang-II las vías principales de la inflamación y fibrosis).

Además, algunas modificaciones dietéticas (por ejemplo, la restricción de la ingesta de sodio y proteína) tienen efectos que están mediados, en parte, por la alteración de la actividad del eje Renina- Angiotensina-Aldosterona (RAAS).

A continuación se muestra un la evolución en el desarrollo de la terapia antihipertensiva a través de la historia y principales agentes antihipertensivos utilizados en caninos con proteinuria (Fig. 23 y Cuadro 12).

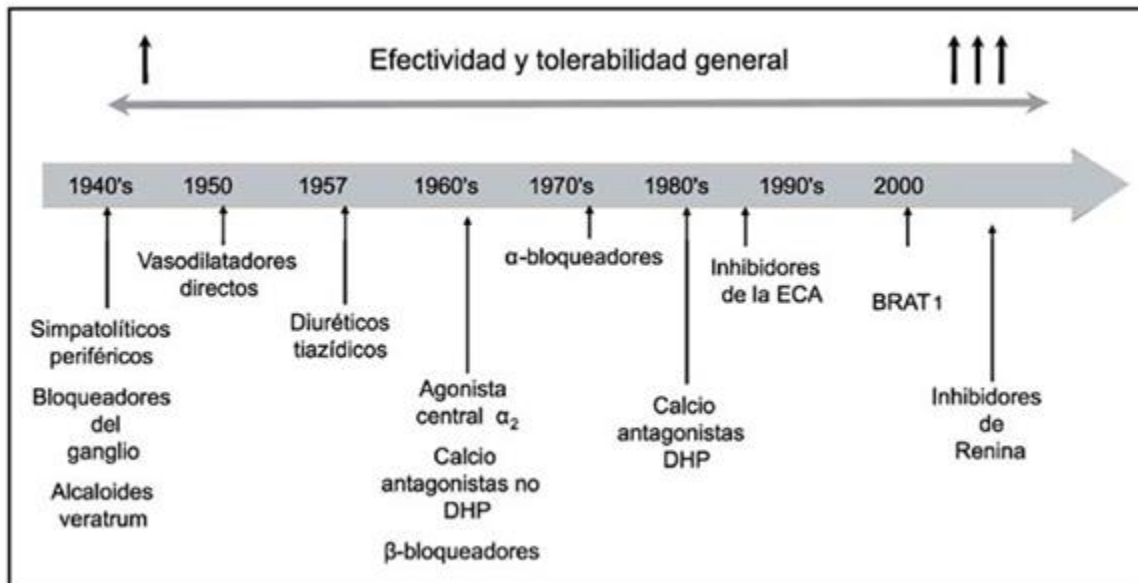


Fig. 23.- Desarrollo de la terapia antihipertensiva. Tomado de Benjamin (2007), Bryce (2010).

<p>A.- DIURÉTICOS</p> <p>1.- Tiazidas y agentes relacionados (hidroclortiazida, clortalidona.)</p> <p>2.- Diuréticos del asa (furosemida)</p> <p>3.-Diuréticos conservadores del potasio (espironolactona)</p>
<p>B.- Agentes Simpaticolíticos</p> <p>1.- Agentes de acción central (metildopa, clonidina)</p> <p>2.- Agentes bloqueadores ganglionares (trimetafan)</p> <p>3.- Agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas (reserpina)</p> <p>4.- Antagonistas b- adrenérgicos (propranolol)</p> <p>5.- Antagonistas a-adrenérgicos (fenoxibenzamina)</p> <p>6.- Antagonistas Mixtos</p>
<p>C.- Vasodilatadores</p> <p>1.- Arteriales (hidralazina)</p> <p>2.- Arteriales y venosos (nitroprusiato)</p>
<p>D.- Bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem)</p>
<p>E.- Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril)</p>
<p>F.- Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (losartan)</p>

Cuadro 12.- Clasificación de los agentes antihipertensivos según su sitio de acción primario o su mecanismo de acción. Tomado de Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a Ed Thomas y Hoffman (1990).

Los múltiples e interactuantes mecanismos por los que las intervenciones renoprotectoras trabajan en el paciente, pudieran confundir los esfuerzos para definir con precisión el papel de la proteinuria como un medidor de la progresión de la enfermedad renal; sin embargo, esto no impide el uso eficaz de la proteinuria como un marcador de la respuesta terapéutica (Lees, 2009).

La proteinuria se asocia habitualmente con enfermedades glomerulares primarias; sin embargo, la pérdida de autorregulación renal que es secundaria a la pérdida de nefrona atribuible a cualquier causa (p.ej., vascular, tubular, intersticial, glomerular) también puede originar hipertensión intraglomerular y proteinuria. Además, la proteinuria renal puede asociarse con reabsorción tubular disminuida secundaria a la enfermedad tubulointersticial (Georgy, 2007).

El tratamiento de hipertensión deberá seguir una escalonada o protocolo de sustitución, e incluir restricción de sodio dietético, diuréticos, antagonistas B adrenérgicos, vasodilatadores e inhibidores de la ECA. Una vez que el tratamiento ha sido instaurado, se debe evaluar la presión sanguínea cada 1 a 2 semanas. Si no se ha presentado mejoría, entonces de deberá adicionar una siguiente modalidad terapéutica o sustituirla (Cuadro 13) (Relford y Lees, 1996).

<p><u>Terapia adicional para Nefropatía Perdedora de Proteínas en Pequeños Animales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eliminar o tratar la enfermedad concurrente <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina Enalapril (0.5 mg/kg q 12 – 24 hrs.) Benazepril (0.5 mg/kg q 12 – 24 hrs.) Lisinopril (0.7 mg/kg q 24 hrs.) - <i>Terapia antiplaquetaria</i> Aspirina bajas dosis de aspirina Perros (0.5 mg/kg q 12 – 24 hrs.) Gatos (0.5 mg/kg q 48 hrs.) - Dieta baja en Proteína Perros (2 – 3 g/kg/día) Gatos (4 g/kg/día) • Ácidos Grasos Omega 3 (<i>Ácido Eicosapentanoico y α linoleico</i>) Las dietas altas en estos ácidos grasos dan lugar a reducción de la inflamación y la proteinuria en los experimentos • Terapia de soporte <ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos antihipertensivos (p ej., Inhibidores de la ECA o amlodipine) - Diuréticos como sea necesario para edema o ascitis (p ej. furosemida y/o espironolactona) Este medicamento (Furosemida, 2 a 4 mg /kg cada 12 o 24 h) se puede utilizar a juicio del médico para controlar el líquido acumulado - Paracentesis para severa acumulación de efusiones en cavidades corporales • Tratamiento inmunosupresor <ul style="list-style-type: none"> - Controversial ; usar con cuidado No existen directrices específicas <p><u>Si el paciente tiene hipertensión, paso a paso se procede a lo siguiente:</u></p> <p>Restricción de sodio dietético Diuréticos de asa (Furosemida) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) Antagonistas Beta- adrenérgicos (propranolon [5 a 20 mg/kg cada 8 a 12 h] o atenolol [2 mg/kg cada 24 h]) Vasodilatadores (hidroclorhidrato de prazosin 1 mg cada 8 a 12 h)</p> <hr/> <p>Terapia Adicional para amiloidosis en pequeños animales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colchicina (0.025 mg/ kg q 12 – 24 o 0.01 – 0.03 mg/kg/día) • Dimetilsulfoxido (300 mg/kg/día vía oral o diluido la solución 90 % 1:4 en agua estéril y administrar 20 -80 mg/kg SC tres veces por semana) <p>a Puede causar signos gastrointestinales; los efectos adversos pueden desaparecer con dosis baja b Puede causar irritación local</p> <p>En los pacientes con Nefropatía Perdedora de Proteínas el pronóstico es variable y depende de la severidad y extensión del daño renal</p>

Cuadro 13. Farmacoterapia del paciente hipertenso y con Nefropatía Perdedora de Proteínas en Pequeños Animales. Modificado de Relford y Lees (1996), Brunker (2005).

En pacientes con tromboembolismo de forma ideal el tratamiento consiste en prevenir la amenaza de la formación de un trombo, esto se pretende reduciendo el colesterol sérico, la pérdida urinaria de proteínas y mantener la terapia de hidratación. Terapia específica con inhibidores de plaquetas (p.ej. aspirina, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la tromboxano sintetasa) pueden ser el enfoque más seguro para el control de la hipercoagulabilidad. La inhibición plaquetaria puede ayudar a modificar la inflamación glomerular y los depósitos de fibrina. Así como también prevenir el tromboembolismo.

Actualmente el inhibidor de plaquetas disponible aprobado es la aspirina (0.5 a 5.0 mg/kg cada 12 hrs). El uso rutinario de anticoagulantes no ha sido recomendado debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. En el caso de formación de trombos heparina, derivados de la cumarina o agentes trombolíticos pueden utilizarse con precaución. El efecto de la heparina es limitado debido a que depende de la disponibilidad de antitrombina, la cual se agota en pacientes con sin síndrome nefrótico. Además la heparina aumenta el gasto de antitrombina, con lo que se disminuye aún más su concentración plasmática. Derivados de la cumarina y agentes trombolíticos (estreptoquinasa, activadores de uroplasminogeno [urokinasa], activadores recombinante del plasminogeno) están asociados con alto riesgo de hemorragias. Además, el costo de los agentes trombolíticos puede ser prohibitivo (Relford y Lees, 1996).

La inhibición de ACE y el suplemento de ácidos grasos omega 3 han disminuido la proteinuria y han enlentecido su progresión. (Brown, 1993; Brown, 2003; Georgy 2007).

En un estudio de 3 años en 583 humanos con varias enfermedades renales, el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) benazepril redujo la proteinuria y la tensión arterial sistémica, y redujo el descenso en el ritmo de filtración glomerular (GFR) al compararse con el tratamiento placebo. El efecto protector del benazepril en la función renal fue mayor en los pacientes con proteinuria importante (> 3g en 24 h) incluso después de realizar ajustes para cambiar la tensión arterial diastólica o la pérdida proteica en orina con el tiempo (Maschio, 1996)

En Humanos Inhibidores de la ECA se han asociado con proteinuria (más de 1 g / día); sin embargo, ha sido difícil establecer una relación causal. En general, la proteinuria no

es una contraindicación para el tratamiento con inhibidores de la ECA debido a que los inhibidores de la ECA son renoprotectores en enfermedades asociadas con proteinuria, como la nefropatía diabética (Thomas y Hoffman, 1990)

En humanos actualmente se dispone de otras medidas con posible efecto antiproteinúrico que han demostrado ser seguras, como la asociación de inhibidores directos de la renina, o bien los tratamientos con pentoxifilina y, más recientemente, el análogo de la vitamina D, paricalcitol, sin olvidar medidas tan eficaces por muchos motivos como la pérdida de peso, que abren la posibilidad de uso en patologías donde necesitemos el efecto de bloqueo de SRA (Liebana *et al.*, 2011)

Pentoxifilina

En humanos la pentoxifilina también ha demostrado tener un efecto antiproteinúrico tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos y es una interesante opción dada la frecuente asociación de enfermedad vascular periférica a otras manifestaciones de arteriosclerosis o diabetes. La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa que, entre otras acciones, mejora la microcirculación capilar y disminuye la presión intracapilar. Ha sido ampliamente estudiada por un grupo español, el de Navarro *et al.* (2008), y sus experiencias, junto con las de otros autores, se recogen en un metanálisis, que incluye un total de 10 estudios y 476 pacientes, con una media de seguimiento de seis meses. La pentoxifilina disminuye la proteinuria cuando se compara frente a placebo o a cuidados habituales en 278 mg/día. Cuando se compara con captopril, la reducción de la proteinuria es similar, mostrándose eficaz en aquellos pacientes con proteinuria, no en los que tienen niveles de excreción en rango de microalbuminuria. La pentoxifilina no posee ningún efecto sobre la PA ni hace descender el FG. (Liebana *et al.*, 2011)

Recientemente en humanos se han descrito los inhibidores de la renina los cuales se consideran actualmente como un nuevo enfoque en el tratamiento de la hipertensión arterial, después casi 20 años en que aparecieron los bloqueadores de receptores de angiotensina II. La renina ha sido ampliamente reconocida como el sitio preferido para el bloqueo del SRAA porque participa en el primer paso para la conversión del

angiotensinógeno en angiotensina I. El Aliskiren, un inhibidor de renina por vía oral, se une al sitio activo de la molécula de renina, bloqueando la fragmentación del angiotensinógeno y previniendo la formación de angiotensina I (Bustamante, 2008).

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), también llamados bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA), son medicamentos de más reciente aparición, como son los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Un reciente metanálisis valora el efecto antiproteinúrico de los ARA II, comparándolo con IECA y antagonistas del calcio (aCa). El efecto antiproteinúrico de los ARA II es similar al de los IECA y superior al efecto antiproteinúrico de los aCa, siendo su efecto antiproteinúrico independiente del descenso de la PA. El efecto antiproteinúrico de la combinación de IECA y ARA II es significativamente mayor que el que se obtiene con monoterapia, ya sea comparándolo con IECA o ARA II. En este metanálisis no se recogen los efectos secundarios. (Liebana *et al.*, 2011)

En humanos tratamiento de la obesidad un aspecto muy importante en el control de la proteinuria es la colaboración que en su objetivo podemos conseguir con medidas higiénico-dietéticas como la reducción del peso. La obesidad es una epidemia creciente dentro del mundo occidental: dos tercios de la población americana tienen exceso de peso, de los que la mitad son obesos, y en España más de la mitad de la población tiene peso excesivo: el 17% de los adultos tienen obesidad y más de un 37%, sobrepeso. La obesidad contribuye al daño renal por varios mecanismos: sobrestimulación simpática que activa el SRA, hiperfiltración y aumento de presión intraglomerular e inflamación, y aumento del estrés oxidativo provocado por la liberación de mediadores celulares de los adipocitos. La proteinuria está presente en la obesidad como signo de daño renal y cardiovascular, y la reducción del peso se acompaña de una reducción de los niveles de proteinuria (Liebana *et al.*, 2011).

4.8 Conclusiones

- 1) El conocimiento de la anatomía y fisiología del sistema urinario es una herramienta indispensable, la cual ayuda a un adecuado diagnóstico y manejo médico y/o quirúrgico del paciente con enfermedad renal.
- 2) El abordaje diagnóstico del paciente con proteinuria, comienza con una adecuada Historia clínica y Examen Físico.
- 3) Cuando se diagnostica proteinuria en un paciente, se debe determinar el origen y la fisiopatología.
- 4) Se debe considerar en el paciente con proteinuria, las posibles enfermedades subyacentes.
- 5) El paciente con proteinuria, o proteinuria renal persistente debe ser monitoreado de manera constante.
- 6) Aun cuando la relación proteinuria creatinuria nos da información muy precisa, sería conveniente, no dejar a un lado la recolección de orina de 24 h.
- 7) Es muy importante la estandarización de cada una de las pruebas diagnósticas, así como la remisión de las muestras a un mismo laboratorio, evitando los sesgos de datos.
- 8) La comunicación con el propietario del paciente con proteinuria de origen renal (glomerular, tubular o ambas), es muy importante, ya que como hemos estado observando es una enfermedad que no se cura y es progresiva.
- 9) Las terapias multimodales o integrales, ayudan a la progresión más lenta de la enfermedad.

Para facilitar las estrategias de diagnóstico y monitoreo del paciente con proteinuria se propone el siguiente algoritmo:

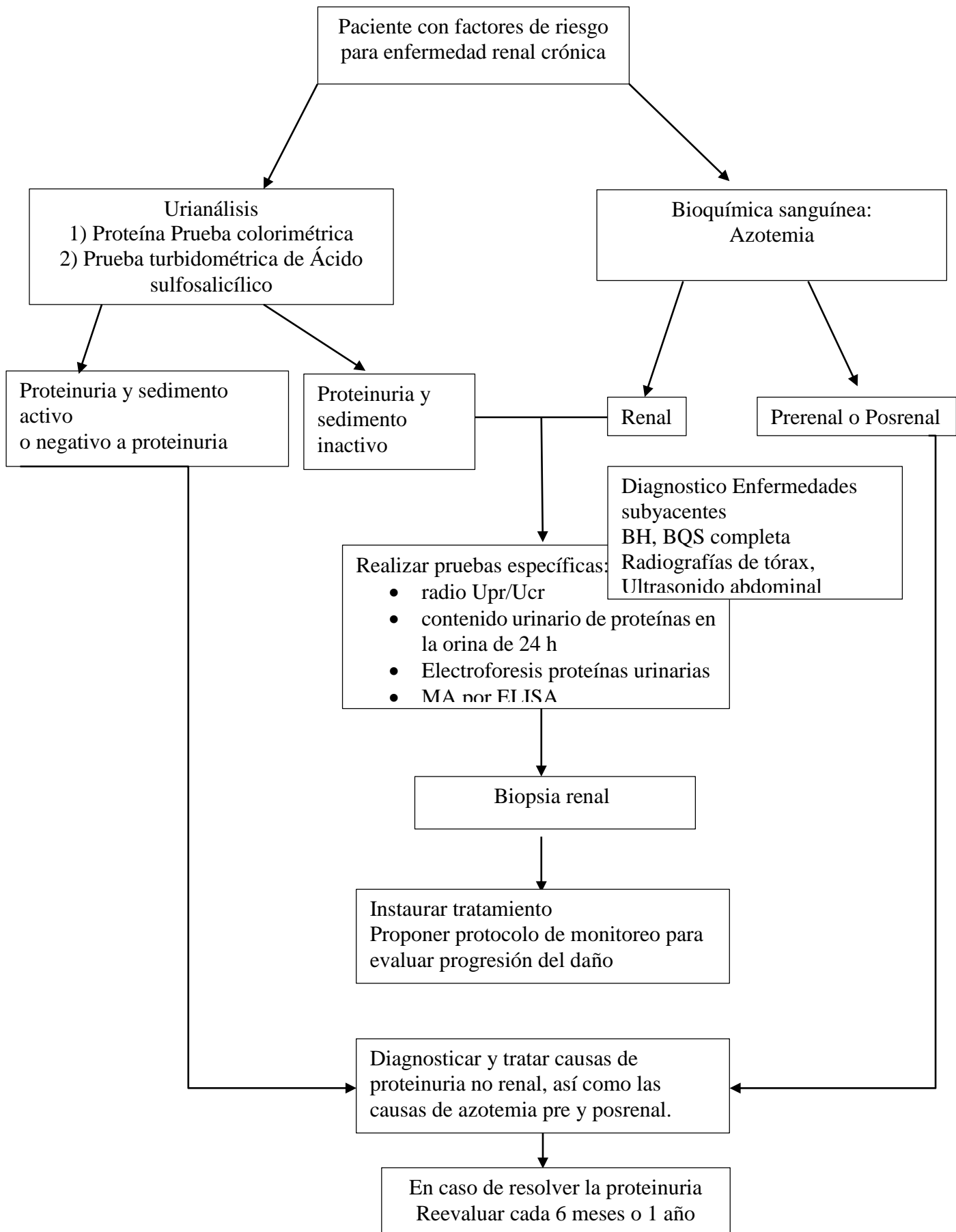


Fig. 24 Algoritmo de estrategias en el diagnóstico y monitoreo del paciente con proteinuria

LITERATURA CITADA

1. A. Liébana, J. Nieto, N.R. Robles (2011); Hipertensión y proteinuria. Estrategias actuales de tratamiento: *Nefrología Sup Ext* 2011;2(5):57-66
doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11074
2. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD (1991) correlation of Urine Protein / Creatinine Ratio and Twenty-Four-Hour Urinary Protein Excretion in Normal Cats and Cats whitt surgically induced Chronic Renal Failure; *Journal of Veterinary Internal Medicine* Vol. 6 No. I 1992 pp 36 – 40.
3. Álvarez I, Flores Y (2012); Efectos patofisiológicos del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre la insuficiencia cardiaca congestiva en caninos ; *Rev Colomb Cienc Pecu* 2012; 25:511-522
4. American Diabetes Association (2004). Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S79-S83.
5. Barrat T, Avner E, Harmon W. (1999) *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins 4° ed. 1999
6. Brown JS, Nabity MB, Brock R, *et al.* (2010): Comparison of urine sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) with renal histological findings and clinicopathologic data in dogs with renal diseases. *Vet Clin Pathol* 2010. 39:556. Abstract
7. Brown S A. Importance of Proteinuria: Advances in Diagnosis and Treatment. The North America – 2005 proceedings, pp. 52
8. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, *et al.* (1998). Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1998;131:447–455
9. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, *et al.* (1998): Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1998; 131:447– 455.
10. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, *et al.* (2000). Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000; 135:275–286.
11. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, *et al.* (2000): Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000; 135:275–286.
12. Brown SA, Finco DR, Brown CA, *et al.* (2003). Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am J Vet Res* 2003; 64:321-327.
13. Brown SA, Finco DR, Brown CA, *et al.* (2003): Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am J Vet Res* 2003; 64: 321–327.
14. Brown SA, Walton CL, Crawford P, *et al.* (1993). Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993; 43: 1210-8.
15. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P *et al.* (1997): Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. *Textbook of Clinical Nephrology* 2° ed. Oxford University Press 1997.
16. Brunker J, Protein - Losing Nephropathy Continuing Education Article # 3 Oklahoma State University September 2005 pp. 686 - 695
17. Bryce-Moncloa A (2010); Actualización y raciocinio del mejor tratamiento antihipertensivo; *An Fac med.* 2010;71(4):251-5
18. Reese WO (1991): *Physiology of domestic animals*, Philadelphia, 1991, Lea & Febiger.
19. Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ *Biochem Pharmacol.* 2009 Oct 15;78(8):933-40. doi: 10.1016/j.bcp.2009.05.018. Review.
20. Bulger RE, Cronin RE, Dobyán DC (1979): Survey of the morphology of the dog kidney, *Anat Rec*, 1979 194:41–66.

21. Bush B. M. (1999). Interpretación de los Análisis de Laboratorio para Clínicos de Pequeños Animales. Ed. Harcourt. Madrid, España.
22. Bustamante NG (2008): INHIBIDORES DE RENINA; Revista Peruana de Cardiología Mayo - Agosto 2008, Revista Peruana de Cardiología Vol. XXXIV N° 2
23. Center SA, Wilkinson E, Smith CA, *et al.* (1985): 24-Hour urine protein/ creatinine ratio in dogs with protein-losing nephropathies. J Am Vet Med Assoc 1985; 187:820–824.
24. Chan DL, Rozanski EA, Freeman LM: 2009, Relationship among plasma amino acids, C-reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. J Vet Intern Med 23:559–563.
25. Chew DJ, DiBartola SP (1989): Diagnosis and pathophysiology of renal disease, in Ettinger SJ (ed.): Textbook of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp. 1893–1962.
26. Conner JG, Eckersall PD, Ferguson J, Douglas TA: (1988), Acute phase response in the dog following surgical trauma. Res Vet Sci 45:107–110.
27. Conner JG, Eckersall PD, Ferguson J, Douglas TA: 1988, Acute phase response in the dog following surgical trauma. Res Vet Sci 45:107–110.
28. DiBartola SP (1992): Renal amyloidosis in dogs and cats, in Kirk RW, Bonagura JD (eds.): Current Veterinary Therapy. XI. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp. 823–826.
29. DiBartola SP, Chew DJ, Jacobs G (1980): Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 1980; 16:537–546.
30. DiBartola SP, Meuten DJ (1980): Renal amyloidosis in two dogs presented for thromboembolic phenomena. JAAHA 16:129–135, 1980.
31. DiBartola SP, Spaulding GL, Chew DJ, Lewis RM (1980): Urinary protein excretion and immunopathologic findings in dogs with glomerular disease. JAVMA 177(1):73–77, 1980.
32. DiBartola SP. (2000). Aproximación clínica y evaluación de laboratorio de la enfermedad renal. Capítulo 167. En: Tratado de Medicina Interna Veterinaria Enfermedades del Perro y el Gato. Ettinger SJ, Feldman EC. (Ed.): Volumen 2 Sección XIV. Inter-Médica pp. 1782-1797.
33. Eckersall PD, Bell R (2010): Acute phase proteins: biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. Vet J 185:23–27.
34. Ellenport CR (2001): Anatomía de los animales domésticos. Tomo I y II. Sisson S., Grossman J.D., Getty R. (Ed.), 2001 Quinta Edición. Barcelona, España. pp. 166-167, 1728 - 1729
35. Encinas AMH (2002). Síndrome Nefrótico en Pediatría Asociación de Médicos residentes del Instituto de Salud del Niño Volumen 4, N° 3. Abr 2002- Dic 2002 Págs. 33-40
36. Evans HE, De Lahunta A, (2013): Miller's Anatomy of the Dog fourth edition, 2013 ELSEVIER ; The Urogenital System pp. 361-423
37. Finco DR, Brown SA, Brown CA, *et al.* (1999): Progression of chronic renal disease in the dog. J Vet Intern Med 13:516–528.
38. Finco DR, Kneller SK, Barrett RB (1971): Radiologic estimation of kidney size of the dog, J Am Vet Med Assoc, 1971. pp. 159:995–1002.
39. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, Müller H, Münzenmayer J (2009), Enfermedad Renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones ; Sociedad chilena de Nefrología, Rev Med Chile 2009; 137:137-177
40. Frandson R.D. y Spurgeon T.L. 1995. Anatomía y Fisiología de los animales domésticos. Quinta Edición. Ed. Mc-Graw Hill Interamericana. México, D.F. pp 370 -372.
41. Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, *et al.*: 2009, Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. J Vet Emerg Crit Care 19:450–458.
42. Georgy FG Clínicas Veterinaria Medicina de Pequeños animales; vet Clin Small Anim 37; Elsevier Saunders (2007) pp. 283- 295
43. Giori L, Tricoli FM, Andrea Zatelli, Roura X, Paltrinieri S (2011). High-resolution gel electrophoresis and sodium dodecyl sulphate–agarose gel electrophoresis on urine samples for qualitative analysis of proteinuria in dogs Journal of Veterinary Diagnostic Investigation .2011 pp. 23(4) 682–690
44. Grandage J (1975): Some effects of posture on the radiographic appearance of the kidneys of the dog, J Am Vet Med Assoc, 1975 pp. 166:165–166.

45. Grauer G.F. 2005. Early detection of Renal damage and disease in dog and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 3. 581-596
46. Grauer GF, Greco DS, Getzy DM, *et al.* (2000) Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Intern Med* 2000; 14:526–533.
47. Grauer GF, Moore LE, Smith AR, Jensen WA. Comparison of conventional urine protein test strip method and a qualitative ELISA for the detection of canine and feline albuminuria. *J Vet Intern Med* 2004; 18:418–419 (abstract).
48. Grauer GF, Thomas CB, Eicker SW (1989). Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein- to- creatinine ratio from a random, voided sample. *Am J Vet Res* 1989; 50:1906-9.
49. Grauer GF: (2005), Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005 pp. 35:581–596.
50. Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R, *et al.* (1997): Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol* 1997; 117:209–225.
51. Guyton y Hall (2011) *Tratado de Fisiología Médica ELSEVIER 2011* John E. Hall capítulo 26 Unidad V Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control.
52. Halabe BA (1999) Microalbuminuria: Utilidad Clínica. *Anales Médicos Hospital ABC* vol. 44, Núm. 2 Abr- Jun 1999 pp. 82-85
53. Heiene R, Moe L: (1998), Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J Vet Intern Med* 1998 pp. 12:401–414.
54. Höchel J, Finnah A, Velde K, Hartmann H : (2004), Bewertung einer modifizierten Plasma-Clearance mit exogenem Kreatinin als ein für die Kleintierpraxis geeignetes Verfahren der renalen Funktionsdiagnostik [Modified exogenous creatinine clearance as a suitable renal function test for the small animal practice]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2004 pp. 117:420–427. In German.
55. Hugh R, Brandy B, Brenner M (1998) *Décima Parte Trastornos Del Riñón Y De Las Vías Urinarias* Cap. 273 Mecanismos Patogénicos De La Lesión Glomerular , *Principios de Medicina Interna* 14a Edición, Harrison, Mc Graw Hill Vol II pp 1738-1745
56. Hurley KJ, Vaden SL (1992), *Proteinuria en perros y gatos: Una conducta diagnóstica en Terapéutica veterinaria de pequeños animales XI*, Bonagura JD, Kirk RW (Ed); Sección 10. McGraw – Hill Interamericana 1992 pp. 1009 – 1012.
57. International Renal Society. 2006. Guidelines on the diagnosis and assessment of progresion of renal disease in small animals (IRIS staging of CKD) Consulta en <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.shtml>
58. ISKDC (1981). International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4
59. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, *et al.* (2005): Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:393–400.
60. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, *et al.*: (2005), Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005 pp. 226:393–400.
61. Jacobs RM (1989), Relationship of Urinary Amylase Activity and Proteinuria in the Dog, *Veterinary Pathology*, Jul 1989; 26: 349 - 350.
62. Jaenke RS, Allen TA (1986) NATURAL DISEASE: Membranous Nephropathy in the Dog *Veterinary Pathology*, Nov 1986; 23: 718 - 733.
63. Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, *et al.* (1986): Biology of disease: Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 54(5):479–498, 1986.
64. Keane WF (2000): Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 1):S97–S105.
65. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL (2006). Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26: 635-53.

66. Koeman JP, Biewenga WJ, Gruys E (1987). Proteinuria in the dog: a Pathomorphological study of 51 proteinuric dog. *Res Vet Sci* 1987 Nov;43 (3):367-78 [abstract]
67. Koeman JP, Biewenga WJ, Gruys E (1994). Associated with Glomerulosclerosis and Glomerular Collagen Formation in Three Newfoundland Dog Littermates *Veterinary Pathology*, Mar 1994; 31: 188 - 193. [abstract].
68. Kokko JP (2002). Estudio del paciente con enfermedad renal , capitulo 100, Parte X Enfermedades Renales y Genitourinarias, Tratado de Medicina Interna Cecil, Goldman Bennett, Drazen, Gill, Griggs, Kokko, Mandell, Powell, Schafer (Ed.) 21a Edición Volumen I (2002), Mc Graw Hill Interamericana pp 575 - 582
69. Lees GE (2009); Treatment of renal proteinuria - how to treat animals with proteinuric nephropathies; International Congress of the Italian Association of Companion Rimini, Italy; 62nd SCIVAC International Congress & 25th Anniversary of the SCIVAC Foundation May 29-31, 2009 - Rimini, Italy pp. 51-52
70. Lees GE, Brown SA, Elliot J, Grauer GF, Vaden SL (2005): Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats; 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal): *J Vet Intern Med* 2005; 19:377-385.
71. Lees GE, Grauer G, Braun JP, Trumel C (2005) HESKA E.R.D.- HealthScreen Technical Brief. (2005) Dipsticks, Urine Protein Creatinine Ratio Assay, and Microalbuminuria Test- Which do I use?
72. Lees GE, Jensen WA, Simpson DF, *et al.*. Persistent albuminuria precedes onset of overt proteinuria in male dogs with X-linked nephropathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16:353 [abstract].
73. Lees GE, Metzger FL (2005) The practitioner's approach to proteinuria The North America - 2005 proceedings, pp. 550-553
74. Lees GE, Willard MD, Dziezyc J (2002). Glomerular proteinuria is rapidly but reversibly increased by short-term prednisone administration in heterozygous (carrier) female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16:352 [abstract]
75. Lees GE: 2004, Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (2004) pp.34:867-885.
76. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993). The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
77. Maschio G, Alberti D, Janin G, *et al.* (1996). Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334: 939-45.
78. Maschio G, Alberti D, Janin G, *et al.* (1996): Effect of the angiotensin converting- enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939-945.
79. McGowan J, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM (1992): Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working Group on Steroid Use, Antimicrobial Agents Committee, Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1992; 165:1-13.
80. Mitas JA (1984): Nephrotic syndrome: Pathogenesis, clinical and therapeutic considerations. *Postgrad Med* 76(6):88-97, 1984.
81. Moore FM, Brum SL, Brown L (1991): Urine protein determination in dogs and cats: Comparison of dipstick and sulfasalicylic acid procedures. *Vet Clin Pathol* 1991; 20:95-97.
82. Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, *et al.* (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J Vet Med Sci* 70:127-131.
83. Nelson W.R. y Couto C.G. 2000 *Medicina Interna de Animales Pequeños*. Intermédica Editorial. Buenos Aires, Argentina. P 661-662; 670-678
84. Nisembaum AAT, García DG, Arranz CMC, González RR, González SR (1997) Evaluación en condiciones de rutina, de un microelisa para determinar microalbuminuria. *Rev. Cubana Endocrinol* 1997; 8(3); 184-91.
85. Nolasco EL. (2009): Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos; Módulo 6; Urología y Ginecología Editada por la Facultad de Medicina Veterinaria

- y Zootecnia 23 de Octubre de 2009 Aguilar BJ, Esquivel LC, Maerker SS; Marín HJ, Nolasco EL, Paramo RM, Paredes PJ (Ed.) Ed 7a. pp 13-25
86. Núñez L.O. 1998. Exploración clínica; Métodos y técnicas de diagnóstico. Módulo 1 del Diplomado a Distancia en medicina, cirugía y zootecnia de perros y gatos. F.M.V.Z. - U.N.A.M., México, D.F.
 87. Ocharan J, Gago MV, De Castro J (1991); Importancia del proteinograma en orina; La Sociedad Española de Diálisis y Trasplante (SEDYT) (1991). XIII/1, pp. 25-29
 88. Osborne CA Fletcher TF (1995) Applied of Anatomy of the Urinary System whit clinicopathologic correlation. En: Canine and feline nephrology and urology. Vol III Lea and Eebiger Baltimore. 1995 E.U.A. pp. 3- 28
 89. Osborne CA, Stevens JB (1999): Proteinuria, Urianálisis: A clinical Guide to Compassionate Patient Care, section 6, Shawnee Mission, Kansas, USA 1999 pp. 111 -121
 90. Pavaux C.L. 1997 Appareil Urogenital. En: Splachnologie des animaux domestiques. Fascicule II Document pedagogique. Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse
 91. Polzin DJ (2002). Treating feline renal failure: An evidence-based approach. American College of Veterinary Internal Medicine 20th Forum, Dallas, TX, May 29–June 1, 2002.
 92. Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD (1989): Diseases of the kidneys and ureters, in Ettinger SJ (ed.): Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp. 1963–2046.
 93. Poortman J, Jeanloz RW (1968). Quantitative immunological determination of plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise. J Clin Invest 1968; 47: 386-93.
 94. Pressler BM, Proulx DA, Williams LE, *et al.* (2003) Urine albumin concentration is increased in dogs with lymphoma or osteosarcoma. J Vet Intern Med 2003; 17:404 [abstract]
 95. Pressler BM, Vaden SL, Jensen WA (2001). Prevalence of microalbuminuria in dogs evaluated at a referral veterinary hospital. J Vet Intern Med 2001; 15:300 [abstract].
 96. Raila J, Florian J, Schweigert K, Barbara K (2011). FULL SCIENTIFIC REPORTS: C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Jul 2011; 23: 710 - 715.
 97. Raila J, Brunberg L, Schweigert FJ, Kohn B: (2010), Influence of kidney function on the urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in dogs with naturally occurring renal disease. Am J Vet Res 2010 71:1387–1394.
 98. Relford RL, Lees GE (1996), Nephrotic Syndrome in Dogs: Diagnosis and treatment; Continuing Education Article in The Compendium March 1996 Small Animal, Vol.18, No. 3 pp.279-291
 99. Remuzzi G, Bertani T (1998): Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998; 339:1448–1456.
 100. Ruberte J., Sautet J. 1998. Abdomen. Bassin et Membre pelvien. En: Atlas d'anatomie du chien et du chat. Volume 3. ed. Multimédica, Barcelone, Espagne; 1998
 101. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, *et al.* (1999): Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999; 354:359–364.
 102. Schäfer-Somi S, Bär-Schadler S, Aurich JE (2005) Proteinuria and immunoglobulinuria in neonatal dogs Vet Rec, Sep 2005; 157: 378 - 382.
 103. Schlesinger P, Sultz H, Mosher W (1968). The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. Am J Child Dis 1968; 116: 623-32
 104. Sellarés V (1998): Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. Harcourt Brace España 1998.
 105. Sierra RF, Venegas NR, Islas PJF, Mastache SA. (2005) Determinación de microalbuminuria como complemento del examen general de orina en la detección temprana del daño renal. Rev. Mex Patol Clin, Abril – junio 2005, Vol. 52, Num.2, pp. 80-82.
 106. Smets PM, Meyer E, Maddens BE, *et al.* (2010): Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. J Vet Intern Med 24:65–72.
 107. Spyridakis L, Brown S, Barsanti JA, *et al.* (1986): Amyloidosis in a dog: Treatment with dimethylsulfoxide. JAVMA 189(6):690–691, 1986.

108. Stuart BP, Phemister RD, Thomassen RW (1975) Glomerular Lesions Associated with Proteinuria in Clinically Healthy Dogs, *Veterinary Pathology*, Mar 1975; 12: 125 - 144.
109. Syme HM, Elliott J (2003). Relation of survival time and urinary protein excretion in cats with renal failure and/or hypertension. *J Vet Intern Med* 2003; 17:405 (abstract).
110. Terry R, Hawkins DR, Church EH, Whipple GH (1948). Proteinuria related to hyperproteinemia in dogs following plasma given parenterally: a renal Threshold for plasma proteins *J. Exp. Med.*, Jun 1948; 87: 561 - 573.
111. The GISEN (1997) Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349:1857– 1863.
112. Thomas M, Hoffman BB (1990) Tratamiento de la isquemia del miocardio y de la hipertensión; *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8a Ed. Alfred Goodman Gilman Año 1990 Theodore W Rall Alan S Nies Palmer Taylor Capítulo 27 Panamericana
113. Turman CA, Vaden SL, Harris TL, Jensen WA (2004). The prevalence of microalbuminuria in dogs and cats in an intensive care unit. *J Vet Intern Med* 2004; 18:417–418 (abstract).
114. Van Tassell BW, Munger MA (2007) Aliskiren for Renin Inhibition: A New Class of Antihypertensives *Ann Pharmacother*, March 2007; vol. 41, 3: pp. 456-464.
115. Vázquez AJM, Ramírez ZG, Gil CF, Latorre RR, Moreno MF, López AO, Orenes HM, Arencibia EA (2000). Atlas de Anatomía Clínica -Perro y Gato- Cavidades Torácica, abdominal y Pelviana, U.D. Anatomía y Embriología de la Facultad de Veterinaria de Murcia 2000, pp. 43- 114
116. Verlander JW (1996) Cunningham JG, Heidemann S, Herdt T, Robinson NE, Stabenfeldt GH, Stephenson RB, Verlander JW (Ed.) Fisiología Renal, Capítulos 39- 41 Sección VII en Fisiología Veterinaria 1ra. Edición, INTERAMERICANA McGraw-Hill 1996 pp. 539-583
117. Verlander JW (2009) Cunningham JG, Bradley GK (Ed.) Fisiología Renal, Capítulo 41 en Fisiología Veterinaria 4ª Ed. Editorial Elsevier Saunders 2009 pp. 528-536
118. Walker D, Syme HM, Markwell P, Elliott J (2004). Predictors of survival in healthy, non-azotaemic cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18:417 (abstract).
119. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J (2008). Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases *Vet Rec*, Feb 2008; 162: 141 - 147.
120. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J: (2008), Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet Rec* 2008 pp. 162:141–147.
121. Westhuyzen J, Healy H: (2000), Review: biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000 pp. 30:133–143.
122. Whittemore JC, Jensen WA, Prause L, *et al.* (2003) comparasion of microalbuminuria, urine protein dipstick, and urine protein creatinine ratio results in clinically ill dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17:437 [abstract].