



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN DE LA
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PERROS”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y
RECURSOS NATURALES**

PRESENTA

DCV. Esp. SOFÍA PERINI PERERA

COMITÉ DE TUTORES:

Dr. en C. Javier Del-Ángel-Caraza
Tutor Académico

Dr. en C. Israel Alejandro Quijano Hernández

Dr. en C. Sergio Recillas Morales
Tutores Adjuntos



El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México
Diciembre de 2019

ÍNDICE

	<i>Página</i>
Lista de abreviaturas	1
Resumen	2
Abstract	6
Introducción	9
Revisión de literatura	11
Justificación	27
Objetivos	28
Materiales y métodos	29
Resultados	37
Discusión	49
Conclusiones	57
Referencias bibliográficas	58
Anexo - Artículo científico	70

LISTA DE ABREVIATURAS

BCS	Puntuación de condición corporal
ERC	Enfermedad renal crónica
FR	Factor de riesgo
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IRIS	Sociedad Internacional de Interés Renal
PAS	Presión arterial sistólica
PE	Patrón electroforético
PEG	Patrón electroforético glomerular
PEM	Patrón electroforético mixto
PET	Patrón electroforético tubular
sCr	Creatinina sérica
TI	Tiempo inicial
TF	Tiempo final
TFG	Tasa de filtración glomerular
UPC	Cociente proteinuria:creatininuria
USG	Densidad urinaria
SDMA	Dimetilarginina simétrica

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología frecuente en perros y gatos, y se define como la alteración progresiva e irreversible de la función y/o estructura renal. Debido a que tiene la característica de progresar de forma autónoma una vez se alcanza cierto grado de deterioro del parénquima, y a causa de su carácter progresivo es importante diagnosticarla de forma temprana, junto a las causas que la originan, y a los factores de progresión implicados.

La International Renal Interest Society (IRIS) ha propuesto lineamientos con el objetivo de unificar los criterios diagnósticos, estadificación de la enfermedad y manejo terapéutico. Destacando el abordaje diagnóstico sistemático a partir de factores de riesgo, el uso de diferentes marcadores de función renal, y que terapéuticamente, el control oportuno de los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la ERC favorece una menor morbilidad y mortalidad.

En medicina veterinaria se ha estudiado a la proteinuria, hipertensión arterial sistémica e hiperfosfatemia como factores progresión relacionados con la presencia de la enfermedad, pero en pocos estudios se ha estudiado de forma integral con un modelo de seguimiento longitudinal su impacto en el curso de la enfermedad. A su vez, existe escasez de información acerca del comportamiento de la proteinuria respecto al patrón electroforético en los diferentes estadios de ERC, su relación con la progresión de la lesión renal, y su utilización para realizar el seguimiento de la enfermedad y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

El objetivo de este trabajo fue describir la progresión de la ERC en perros diagnosticados en diferentes etapas de la enfermedad, realizando el control de los factores de riesgo -de inicio de enfermedad, de progresión y complicantes-; y definir las características de los patrones electroforéticos en los diferentes estadios de ERC y su relación con la magnitud de la proteinuria.

La investigación se realizó en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca-México (HVPE-UAEMex); con perros que asistieron al área de medicina interna por diferentes motivos de consulta, e identificados con factores de riesgo para presentar la ERC; incluyendo aquellos con diagnóstico y estadificación de la enfermedad, y con un seguimiento longitudinal máximo de 730 días. Se analizaron las características de la progresión de la ERC, evaluando la mortalidad y supervivencia, la presencia de enfermedades concurrentes involucradas, y el comportamiento de los patrones electroforéticos durante el tiempo y su asociación con la magnitud de la proteinuria.

Fueron analizados un total de 545 perros que presentaron factores de riesgo para desarrollar ERC, diagnosticándose la enfermedad en 162 casos, de los cuales 36 cumplieron con los criterios de inclusión. Dentro de los factores de riesgo encontrados, la edad avanzada se identificó en el 80.6% de los casos; mientras que los factores de inicio de enfermedad fueron representados por enfermedades inflamatorias/infecciosas, historia de procedimientos anestésico-quirúrgicos, cardiopatías, neoplasias, endocrinopatías y la exposición a fármacos nefrotóxicos.

Con base en el protocolo diagnóstico sistemático y estadificación de la ERC propuesto por IRIS, el 55.6% de los pacientes fue ubicado en el estadio I, el 22.2% se clasificó en estadio II, el 8.3% en estadio III, y el 13.9% en el estadio IV.

Durante el período de seguimiento, se identificó progresión de la ERC en el 47.2% de los casos estudiados, siendo más marcada en estadios avanzados -III y IV-, asociado a la presencia de las enfermedades concurrentes o a las consecuencias asociadas a la severidad de la ERC, secundarias al síndrome urémico observado solamente en estadios de ERC avanzados. La supervivencia general del total de la población fue del 44.4%, observando una diferencia significativa entre las curvas de supervivencia entre estadios tempranos y avanzados. La mortalidad específica asociada a la ERC fue del 19.4% y la mortalidad proporcional del 35.0%.

Los factores de progresión y complicantes de la ERC que presentaron diferencias entre los estadios de enfermedad fueron las variables asociadas a la tasa de filtración glomerular -dimetilarginina simétrica, creatinina, y urea sérica-, densidad urinaria, fósforo sérico, hematocrito y condición corporal. Dentro de los factores que se asociaron con la supervivencia, se pudo identificar al aumento de los niveles séricos de los marcadores de tasa de filtración glomerular -SDMA y creatinina-, a la presencia de hiperfosfatemia, anemia, y baja condición corporal; no encontrándose diferencias para la presencia de hipertensión arterial y proteinuria renal, asociado a manejo terapéutico efectivo de estos factores.

Al evaluar el patrón electroforético y su relación con la magnitud de la proteinuria, se pudo observar una mayor variabilidad en la severidad de los patrones en los pacientes clasificados en estadios de ERC tempranos. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la disminución de la tasa de filtración glomerular y el agravamiento del patrón electroforético, ni relación estadística entre la reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria y el agravamiento o estabilidad del patrón electroforético. Sin embargo, se observó en pacientes en estadios tempranos que presentaron mejoría en el patrón electroforético glomerular una reducción simultánea de la magnitud de la proteinuria, no evidenciando esto en pacientes con patrón mixto.

En conclusión, en este estudio se observó una relación entre el diagnóstico temprano de la ERC y el impacto positivo del tratamiento terapéutico de los factores de riesgos. El diagnóstico de ERC basado en el hallazgo persistente de anomalías en los marcadores tempranos de la enfermedad, como dimetilarginina sérica y/o proteinuria renal, el tratamiento terapéutico oportuno de los factores de progresión y complicantes, junto con la identificación de enfermedades concurrentes relacionadas, permitió la estabilización de la ERC, reduciendo la progresión a etapas avanzadas y favoreciendo tasas de supervivencia más altas. A su vez, el patrón electroforético demostró ser una herramienta útil para detectar los cambios en la severidad del daño en la nefrona en estadios tempranos de ERC.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, diagnóstico, estadios IRIS, factores de riesgo, manejo médico, patrón electroforético, perros.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is considered a frequent pathology in everyday small animal practice and tends to be progressive and irreversible when parenchymal mass reduction reaches a critical limit. Due to its progressive nature, it is important to diagnose it in an early stage, together with the factors that cause it and that enhance its progression.

The International Renal Interest Society (IRIS) has proposed guidelines with the objective of unifying diagnostic criteria, disease staging and therapeutic management. Highlighting the systematic diagnostic approach based on risk factors and the use of different markers of renal dysfunction, and timely therapeutic control of risk factors contributes to slow CKD progression, favoring morbidity and mortality reduction.

In veterinary medicine, proteinuria, systemic arterial hypertension and hyperphosphatemia have been studied as progression risk factors related to the disease, but few have studied its impact on the course of the disease in a comprehensive way with longitudinal monitoring models. Moreover, there is lack of information concerning the behavior of proteinuria in relation to the electrophoretic pattern in the different CKD stages, its relationship with kidney injury progression, and its use to monitor the disease and response to the treatment.

The aim of this investigation was to describe the progression of CKD in dogs diagnosed at different stages of the disease, managing its risk factors (initiation, progression and end-stage); and to define the characteristics of the electrophoretic patterns in the different CKD stages, as well as their relationship with the magnitude of proteinuria.

This research was carried out at the Hospital Veterinario de Pequeñas Especies of the Veterinary Faculty of the Universidad Autonoma del Estado de México, Toluca-México (HVPE-UAEMex), with dogs that attended the internal medicine area for different reasons, and that were identified with CKD risk factors. The study included those dogs with diagnosis and staging of the disease, and with a maximum longitudinal follow-up of 730 days. CKD progression characteristics were analyzed assessing mortality and survival, presence of concurrent diseases, and electrophoretic patterns behavior over time and its association with the magnitude of proteinuria.

A total of 545 dogs that presented risk factors for the development CKD were analyzed, diagnosing the disease in 162 cases, out of which 36 met the inclusion criteria. Among the risk factors found, advanced age was identified in 80.6% of cases. Initiation risk factors were represented by inflammatory/infectious diseases, history of anesthetic-surgical procedures, heart disease, neoplasms, endocrinopathies and exposure to nephrotoxic drugs.

Based on the systematic diagnostic protocol and staging of CKD proposed by IRIS, 55.6% of the patients were classified in stage I, 22.2% in stage II, 8.3% in stage III and 13.9% in stage IV. During the follow-up period, progression of CKD was identified in 47.2% of the cases studied, being more marked in advanced stages -III and IV-, associated with the presence of concurrent diseases or to the consequences associated with disease severity. The overall population survival was 44.4%, observing a significant difference between the survival curves in early and advanced CKD stages. Specific mortality associated with CKD was 19.4% and proportional mortality was 35.0%.

The progression and end-stage risk factors that presented differences between CKD stages were the glomerular filtration rate associated variables, such

as SDMA, serum creatinine and serum urea, urinary specific gravity, serum phosphorus, hematocrit, and body condition score. The factors related to decreased survival were increase in glomerular filtration rate markers, such as SDMA and creatinine, hyperphosphatemia, anemia, and low body condition score. No differences were found for the presence of arterial hypertension and renal proteinuria, associated with the effective therapeutic management of these factors.

When evaluating the electrophoretic pattern and its relationship with the magnitude of proteinuria, a greater variability in pattern severity (glomerular and mixed) was observed in early CKD stages. No statistically significant relationship was found between the decrease in glomerular filtration rate and electrophoretic pattern aggravation, nor a statistical relationship between objective reduction of the magnitude of proteinuria and the electrophoretic pattern aggravation or stability. However, in patients in early CKD stages that presented improvement of the glomerular electrophoretic pattern, a simultaneous reduction in the magnitude of proteinuria was observed, not being able to note this event in patients with mixed patterns.

In conclusion, this study observed a relationship between early CKD diagnosis and the positive impact of therapeutic management of risk factors. CKD diagnosis based on the persistent finding of abnormalities in early disease markers, such as SDMA and/or renal proteinuria, and timely therapeutic management of risk factors allowed for CKD stabilization, reducing progression to advanced stages, and favoring higher survival rates. Moreover, electrophoretic pattern evaluation proved to be more useful than the magnitude of proteinuria, as a tool for the detection of changes in the severity of nephron damage in early CKD stages.

Keywords: chronic kidney disease, diagnosis, IRIS stages, risk factors, medical management, electrophoretic pattern, dogs.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (**ERC**) es una patología frecuente en perros caracterizada por ser progresiva e irreversible una vez que cierto grado de deterioro del parénquima es alcanzado (O'Neill et al., 2013; Polzin, 2011a). Puede ser originada por una gran variedad de patologías, y su severidad puede ser determinada por medio de diversos hallazgos clínicos (Polzin, 2011b). El diagnóstico tardío de ésta ha sido asociado a un mal pronóstico, y sumado a que en medicina veterinaria existe aún poco acceso a herramientas de reemplazo renal, genera motivos suficientes para enfocar los esfuerzos en su diagnóstico desde etapas tempranas (O'Neill et al., 2013); lo que favorece, junto con la implementación de medidas terapéuticas, a la estabilización la enfermedad, disminuyendo la velocidad de su progresión, mejorando la calidad de vida y tiempo de sobrevivencia de los paciente (Grauer, 2005; Bartges, 2012).

El abordaje diagnóstico de la ERC en etapas tempranas inicia con la búsqueda de factores de riesgo relacionados con ésta, a partir de información obtenida en la historia clínica y de la identificación de enfermedades concurrentes, ya que en este período la enfermedad no manifiesta signos clínicos (Syme, 2019). Una vez identificados los pacientes con factores de riesgo, se debe proceder a realizar una serie de pruebas diagnósticas para identificar la presencia de la enfermedad renal. Esta aproximación diagnóstica fue propuesta por la International Renal Interest Society (**IRIS**); permitiendo a su vez, la estadificación y subestadificación de la enfermedad, con el objetivo de establecer un pronóstico y guiar la toma de decisiones respecto al manejo terapéutico a instaurar (IRIS, 2019a; Syme, 2019).

Debido a las características inherentes a la ERC, es importante identificar tempranamente las causas que la inician y los factores que pueden contribuir con su evolución, con el objetivo de hacer más lenta su progresión (Grauer, 2005). Por medio de diferentes estudios ha sido posible identificar factores de riesgo (**FR**) de progresión, relacionados con una mayor velocidad de evolución de la enfermedad, como la proteinuria renal e hipertensión arterial sistémica (**HAS**) (Jacob et al., 2003; 2005); y FR complicantes, como la presencia de hiperfosfatemia, anemia y pérdida de la condición corporal, asociados con una mayor morbilidad y mortalidad (Geddes et al., 2013; King et al., 1992; Parker y Freeman, 2011). Ambos tipos de factores se ha relacionado con una menor supervivencia de la población; pero a pesar de que se cuenta con numerosas evidencias del beneficio del manejo terapéutico de estos FR (Bartges, 2012), aún existen discrepancias respecto del verdadero riesgo que estos suponen y acerca del momento óptimo de implementación de medidas terapéuticas para conseguir su control (Hall et al., 2016a; Jacob et al., 2002; Cortadellas et al., 2010; IRIS, 2019b).

Lo anterior deja en evidencia la falta estudios prospectivos que evalúen de forma integral el resultado de las intervenciones terapéuticas de estos FR en perros con ERC natural (Parker y Freeman, 2011; Rudinsky et al., 2018). Existiendo escasez de información acerca del comportamiento de la proteinuria respecto al patrón electroforético (**PE**) en los diferentes estadios de ERC, su relación con la progresión de la lesión renal, y su utilización para realizar el seguimiento de la enfermedad y monitoreo de la respuesta al tratamiento (Giraldi et al., 2019). El objetivo de este trabajo fue analizar las características de la progresión de la ERC natural en perros bajo el control de los FR involucrados; y evaluar las características de los PE, su relación con la magnitud de la proteinuria y con la progresión de la ERC.

REVISIÓN DE LITERATURA

La ERC se define como la presencia de anomalías estructurales y/o funcionales renales, progresivas e irreversibles, presentes en el individuo por más de tres meses, que generan una reducción permanente del número de nefronas funcionales (Polzin, 2011a). Esto conduce a una disminución del parénquima funcional renal y acaba por afectar la capacidad de conservación de la homeostasis del organismo, función clave que llevan a cabo por los riñones, por medio de mecanismos como la eliminación de sustancias de desecho, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, la secreción de hormonas y el control de la presión arterial sistémica (Ross et al., 2006; Bartges, 2012). El daño renal permanente y el consiguiente desarrollo de la ERC son derivados de una gran variedad de patologías, tanto enfermedades renales primarias, así como patologías concurrentes que generen daño colateral renal. Por lo que esta enfermedad puede comprender desde lesiones estructurales localizadas en alguna estructura de la nefrona, hasta la pérdida extensa del parénquima funcional, generando manifestaciones clínicas de diferente intensidad según el grado de deterioro renal (Polzin, 2011b).

Generalmente, el daño renal es inicialmente provocado por enfermedades extrarrenales o primarias renales que consiguen mermar la capacidad funcional renal. Pero se ha descrito que la progresión del daño puede continuar luego de resuelto el problema inicial, ya que se produce un fenómeno de autoperpetuación de la lesión renal derivado de mecanismos mal adaptativos a largo plazo que buscan mantener la función a pesar de la disminución del parénquima funcional renal (Finco et al., 1999; Polzin, 2011a).

Dentro de los mecanismos que buscan compensar la disminución del parénquima funcional, se encuentra el reclutamiento de nefronas funcionales viables (Polzin, 2011b), en las cuales se promueve el desarrollo de hipertrofia de las células glomerulares, resultando en un incremento del volumen y diámetro glomerular; y de las células tubulares, generando un aumento de la longitud tubular (Finco et al., 1999). Otro mecanismo implicado, es el incremento de tasa de filtración glomerular (**TFG**) secundario a la vasodilatación preferencial de las arteriolas aferentes glomerulares de las nefronas viables. Estos mecanismos compensatorios acaban por generar hipertensión e hiperperfusión del glomérulo, favoreciendo al desarrollo de hiperfiltración glomerular (Polzin, 2011a), relacionada con la inducción de lesión de la pared glomerular; lo que propicia el aumento de la filtración de proteínas a través de ésta, y con ello la generación un daño celular mayor (D'Amico y Bazzi, 2003). En suma, todos estos mecanismos colaboran con la propagación de la lesión estructural glomerular y tubular asociada a la progresión de la ERC (Sanchez-Lozada et al., 2003).

Los mecanismos compensatorios antes mencionados logran mantener la función renal en niveles adecuados por cierto tiempo. Pero de permanecer activo el factor generador o perpetuador del daño, como enfermedades concurrentes extrarrenales, primarias renales, o la activación de mecanismos compensatorios, se tiende a una pérdida mayor de nefronas, disminuyendo de forma progresiva la TFG (Finco et al., 1999). Cuando la disminución de la TFG alcanza un límite crítico, el daño tubular existente y las alteraciones de la función endócrina renal favorecen a la retención de sustancias de desecho -azotemia-, muchas con potencial tóxico (Niwa, 2012), a los cambios en el volumen y composición de los líquidos corporales, y al exceso y/o deficiencia de varias hormonas (Ross, 2011).

La manifestación de azotemia en las pruebas de laboratorio es tardía en el curso de la ERC, ya que es necesaria una extensa pérdida del parénquima funcional renal -al menos del 75%- (Lefebvre, 2011), no manifestando signos clínicos hasta que se ha perdido el 80-85% de la masa nefronal (Grauer, 2005). Los signos clínicos característicos que pueden ser observados en estos pacientes son la pérdida de peso, disminución de la condición corporal y masa muscular, apariencia descuidada, poliuria y polidipsia, hiporexia o anorexia, vómitos, halitosis urémica, estomatitis ulcerativa, gastroenteritis, e HAS (Quimby, 2016). En las pruebas de laboratorio, la presencia de azotemia renal es característica, junto con hallazgos compatibles con acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, y anemia hipoproliferativa; y por medio de estudios de imagenología, como ultrasonografías y radiografías abdominales, es posible observar alteraciones estructurales en los riñones (Bartges, 2012). Convencionalmente, el diagnóstico de la ERC consiste en el hallazgo de estas alteraciones (Polzin, 2011b), pero es importante hacer notar que éstas sugieren que la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas, limitando el impacto del manejo terapéutico, empeorando el pronóstico y calidad de vida de los pacientes (Grauer, 2005).

Las pruebas de laboratorio convencionalmente realizadas para evaluar la función renal se basan en la determinación de biomarcadores endógenos indirectos de la TFG, como la creatinina sérica (**sCr**) y urea sérica (Hokamp y Nabity, 2016). La relación entre estos biomarcadores y la TFG es curvilínea, siendo necesaria una gran disminución de esta última para notar el incremento en sangre de estos biomarcadores (Braun et al., 2003). La determinación de la sCr es ampliamente utilizada en la clínica de perros y gatos, pero revela la presencia de la ERC de forma tardía, cuando ya existe 75% de pérdida del parénquima funcional renal (Braun et al., 2003). Además, presenta una considerable variabilidad entre individuos, pudiendo su concentración sérica ser influenciada por la edad, raza y sexo; y como su producción depende directamente de la masa muscular del individuo, la función

renal en animales caquécticos, geriátricos o de razas pequeñas puede llegar a ser sobreestimada (Hall et al., 2015). Presenta a su vez grandes variaciones considerando el laboratorio y los instrumentos empleados en su determinación, por lo que es importante que se realicen evaluaciones seriadas con el mismo instrumento (Hokamp y Nabity, 2016). A pesar de esto, la sCr puede ser un biomarcador sensible de ser evaluado e interpretado de forma cuidadosa, utilizando intervalos de referencia apropiados, y en animales con masa muscular estable (Hokamp y Nabity, 2016). Debido a todas las limitaciones que presenta este biomarcador, es que se han buscado otras herramientas diagnósticas más sensibles en las etapas tempranas de la enfermedad.

En los últimos años, la inclusión de la determinación de la dimetilarginina simétrica (**SDMA**, por sus siglas en inglés) como parte del perfil de evaluación renal, ha mostrado colaborar con la detección de alteraciones de la TFG (IRIS, 2017a; 2019a). Esta sustancia se genera a partir de la metilación postraduccional intranuclear de residuos de arginina contenidos dentro de proteínas, para luego pasar a la circulación sistémica y ser eliminada por vía renal primariamente (Kielstein et al., 2006; Mangoni et al., 2016). Se ha demostrado que presenta una buena correlación con el aclaramiento de la inulina, considerada la prueba de oro para la determinación de la TFG, y una correlación positiva significativa con la concentración de sCr (Kielstein et al., 2006). A su vez, se considera que posee una mayor sensibilidad para detectar disminuciones de la TFG, ya que el aumento de sus niveles séricos comienza con disminuciones de la tasa cercanas al 50%, mientras que para observar aumentos de la sCr se requeriría de una pérdida mayor de nefronas funcionales (Hall et al., 2016b). Al mismo tiempo, se ha determinado que la concentración sérica del SDMA no es influenciada por la masa muscular, peso corporal, por lo que se lo puede considerar como un biomarcador endógeno de TFG de especial utilidad como test de cribado para la detección temprana de disfunción renal (Nabity et al., 2015; Hokamp y Nabity, 2016).

Existe otro parámetro de función renal que debe de ser considerado parte de las pruebas de laboratorio de rutina, y es la determinación de la proteinuria. La proteinuria renal persistente ha sido descrita como mediadora de lesión renal y se la considera un marcador pronóstico de la ERC (Lees et al., 2005). Su presencia indica la existencia de una lesión en alguno de los componentes de la nefrona, que favorece así el pasaje de proteínas a través de la membrana de filtración glomerular o impide su adecuada reabsorción a nivel tubular (D'Amico y Bazzi, 2003). El aumento de las proteínas filtradas a nivel glomerular genera la saturación de los mecanismos reabsortivos tubulares, produciendo pérdida de la integridad celular tubular por afectación de la función lisosomal, desencadenando la liberación de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, causando un proceso inflamatorio local (D'Amico y Bazzi, 2003), que deriva en la muerte de estas células, fibrosis intersticial, degeneración y atrofia tubular; aunque los mecanismos exactos de su producción se encuentran aún en debate (Vaden y Elliot, 2016).

En el estudio llevado a cabo por Marynissen y colaboradores (2017), pudieron observar que uno de cada cinco perros adultos aparentemente sanos presentaba proteinuria. Dejando en evidencia que las lesiones renales pueden tener un curso subclínico, siendo muchas veces necesarias pruebas de laboratorio específicas para identificar estos cambios. Desafortunadamente muchas veces la ERC es detectada cuando el proceso de enfermedad ya se encuentra avanzado, limitando el potencial beneficio del tratamiento (Syme, 2016). Por el contrario, el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas facilita la efectividad del manejo terapéutico que busca estabilizar la enfermedad y disminuir la velocidad de su progresión (Grauer, 2005), prolongando de tiempo de supervivencia y mejorando la calidad de vida de los pacientes (Ross et al., 2006).

El diagnóstico de la ERC en las etapas tempranas supone un desafío clínico, ya que en estas etapas la enfermedad en general cursa de forma subclínica. Por lo que para identificar a los pacientes candidatos es necesario detectar la presencia de FR para desarrollarla, siendo necesario emplear datos de la historia clínica y enfermedades concurrentes (Syme, 2019). Esta forma de realizar el abordaje diagnóstico a partir de la detección de los FR y no de los signos clínicos, fue propuesto por la IRIS, organización conformada por nefrólogos y urólogos veterinarios líderes de opinión, que opera generando consensos y lineamientos con base en las evidencias científicas disponibles, desde hace 20 años. Un FR se puede definir como un atributo que se asocia con el aumento del riesgo de que suceda un evento, en este caso la ERC (Roura, 2019). La detección de los FR puede ser compleja, ya que frecuentemente estos ya no se encuentran activos al momento de la consulta (Cowgill et al., 2016). Por lo que, durante las revisiones de rutina, los pacientes deben de ser evaluados en búsqueda de una mayor predisposición para presentar ERC basándose en datos de la historia clínica, factores ambientales y signos clínicos sutiles. Pudiendo clasificar a los FR según su naturaleza en factores de susceptibilidad, de inicio de enfermedad, de progresión y complicantes (Fernández del Palacio, 2013).

Los FR de susceptibilidad se asocian a la presencia factores que pudieran aumentar el riesgo de lesión renal, como son la edad avanzada (Bartges, 2012), asociada a una mayor predisposición para el desarrollo de daño mitocondrial, acortamiento de telómeros, aumento del estrés oxidativo y de la producción de mediadores proinflamatorios y profibrogénicos, y un desbalance entre la reparación celular y la proliferación versus apoptosis y muerte celular (Jepson, 2016). A su vez, ciertas razas como el Shar pei, Bull terrier, Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel, West Highland White Terrier y Bóxer (O'Neill et al., 2013), son considerados en riesgo por presentar mayor predisposición para desarrollar displasia renal, glomerulopatías primarias, quistes renales, amiloidosis, glomerulonefritis inmunomediada, entre otras (Roura, 2019). Otro factor involucrado en este grupo

es la posibilidad de contacto con agentes infecciosos, asociado a un mayor riesgo de contraer enfermedades que puedan generar daño renal directa o indirectamente (Fernández del Palacio, 2013; Sant'Anna et al., 2019).

Los FR de inicio de enfermedad involucran la presencia de enfermedades concurrentes o exposiciones de riesgo que potencialmente pueden producir daño renal, tanto de forma directa como indirecta. Dentro de las enfermedades concurrentes que presentan mayor asociación con el desarrollo de la ERC se encuentran las enfermedades cardiovasculares (O'Neill et al., 2013), enfermedades inflamatorias sistémicas e infecciones (Akchurin y Kaskel, 2015), endocrinopatías (Smets et al., 2012), y enfermedades del tracto urinario (Jepson, 2016). Por otra parte, la administración de fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, sulfonamidas, polimixinas, anfotericina y quimioterapéuticos (Fernández del Palacio, 2013), y la historia de procedimientos anestésico-quirúrgicos que pudieran predisponer a hipoxia renal de darse hipotensión prolongada (Greene et al., 2014), también son considerados factores de inicio de enfermedad.

Los FR de progresión son aquellos que empeoran o aceleran el daño renal, e incluyen la presencia de proteinuria renal persistente o prerrenal, y/o HAS (Fernández del Palacio, 2013). Estos pueden darse secundariamente a la presencia de patologías concurrentes, pero frecuentemente se relacionan a los mecanismos compensatorios antes mencionados que buscan mantener la TFG (Jepson, 2016). Ambos son factores que tienden a autoperpetuarse de no ser identificados, corregida la causa inicial que los provoca y manejados de forma terapéutica de ser necesario (Lees et al., 2005; Jacob et al., 2003). La presencia de proteinuria renal persistente se ha vinculado con la progresión de la ERC ya que posee la capacidad de generar daño tubular secundario a la sobrecarga crónica de trabajo, con la consiguiente pérdida progresiva de la integridad del epitelio, llevando a la fibrosis tubular y pérdida de la función de la nefrona (D'Amico y Bazzi, 2003). Su presencia y magnitud se puede precisar por medio de la determinación del cociente

proteinuria:creatininuria (**UPC**, por sus siglas en inglés) (Lees et al., 2005), brindando a su vez información relacionada al pronóstico (Grauer et al., 2000). Por lo que determinación del UPC es una parte importante del diagnóstico, pudiendo con esta información también estimar el origen de la proteinuria y la localización de la lesión de la nefrona (Lees et al., 2005). Sin embargo, el origen de la proteinuria no puede ser concretado por este medio, teniendo que recurrir a técnicas de electroforesis de proteínas urinarias para cumplir ese fin (Harvey y Langston, 2012). Se conoce que la localización de la lesión de la nefrona se relaciona con el aumento de la eliminación de proteína de pesos moleculares específicos; siendo que cuando existe daño a nivel glomerular, se da la pérdida de proteínas de mediano y alto peso molecular, y cuando el daño es a nivel tubular, las proteínas evidenciadas en orina son de bajo peso molecular (D'Amico y Bazzi, 2003). Por medio de la determinación del PE con base en la presencia de bandas de proteínas -glomerulares, tubulares o mixtas- se puede identificar el daño renal de forma sensible (Zini et al., 2004), y con la evaluación de cambios en estos patrones se puede llegar a valorar la evolución de la lesión renal y la progresión de la ERC (Bazzi et al., 1997); aunque actualmente en medicina veterinaria se cuenta con poca información al respecto (Giraldi y col., 2019). La HAS se ha relacionado con la progresión de la ERC ya que contribuye con la pérdida de nefronas (Acierno y Labato, 2005). Se ha descrito que con la reducción de la función renal se pierden los mecanismos autorregulatorios renales involucrados en mantener la presión intraglomerular, permitiendo que aumentos en la presión arterial sistémica se traduzcan en hipertensión glomerular, y con esta se dé la aparición de proteinuria (Jepson, 2016). Los mecanismos involucrados en el desarrollo de HAS relacionado con la ERC son diversos, habiéndose reportado asociación con la excreción inadecuada de sodio, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso simpático, aumento de la producción de endotelina, desbalance en la cantidad de prostaglandinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras, y disminución de la producción de óxido nítrico (Tedla et al., 2011). A su vez, la HAS puede generar daño en otros tejidos de forma secundaria al incremento crónico de la presión sanguínea, referido generalmente

como lesión de órganos diana. Dentro de los órganos que se afectan además del riñón, se encuentra el ojo, corazón y cerebro; pudiendo llegar a observarse en cada órgano respectivamente lesiones como retinopatías y coroidopatías, hipertrofia ventricular izquierda, congestión cardíaca izquierda y aneurisma o disección aórtica, y encefalopatía y choque (Acierno et al., 2018).

El cuarto tipo de FR propuesto son los factores complicantes, que tienen la característica de incrementar la morbilidad y mortalidad (Fernández del Palacio, 2013). La presencia de anemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, y caquexia han sido asociadas a una mayor mortalidad en pacientes con ERC (Sato et al., 2018; Boyd et al., 2008; Parker y Freeman, 2011), por lo tanto, deben de ser evaluados y manejados terapéuticamente, para mantener a la ERC estable.

Esta forma de abordaje supone la realización de pruebas de laboratorio para evaluar la función renal de forma integral en pacientes predispuestos a presentar la enfermedad (Fernández del Palacio, 2013). Dentro de las pruebas de laboratorio recomendadas se incluye la realización de hemograma, urianálisis, perfil bioquímico sérico, evaluando la TFG con base en la determinación de la sCr y SDMA, junto con la evaluación de la densidad urinaria (**USG**) (IRIS, 2019a). Realizando la evaluación conjunta de los marcadores de progresión -proteinuria renal persistente e HAS-, por medio de la determinación del UPC y medición de la presión arterial sistólica (**PAS**) (Polzin, 2011b). La evaluación clínica y paraclínica debe realizarse en pacientes correctamente hidratados de forma seriada, con el fin de poder confirmar efectivamente la presencia y cronicidad del problema, y con esto llegar al diagnóstico de la ERC (IRIS, 2019b); para posteriormente realizar su estadificación, con el objetivo de detectar la severidad de la enfermedad, y facilitar la estimación del pronóstico y elección del manejo terapéutico acorde a la gravedad de esta (Polzin, 2011b).

La IRIS ha propuesto un sistema de estadificación basado en los biomarcadores de TFG, SDMA y sCr, y una subestadificación con base en la determinación del UPC y la PAS (IRIS, 2019b; Syme, 2019), para luego clasificar a los pacientes en el estadio de riesgo o en uno de cuatro estadios de enfermedad. El estadio de riesgo comprende aquellos pacientes en los cuales no se evidencian alteraciones en las pruebas de laboratorio, pero por medio de la historia clínica se determina que presentan un riesgo elevado para desarrollar la ERC en el futuro. Por lo que deben ser monitorizados periódicamente en búsqueda de alteraciones de la función renal y/o TFG leves. En el estadio de riesgo se incluyen aquellos pacientes expuestos a fármacos o toxinas nefrotóxicas, que habiten en áreas donde exista alta prevalencia de enfermedades infecciosas (Ehrlichiosis, Leptospirosis, Filariasis, entre otras), que tengan edad avanzada o que sean de razas predispuestas a desarrollar patologías renales y/o urinarias (IRIS, 2017a).

Los cuatro estadios de ERC propuestos incluyen pacientes que presentan disminución de la TFG, valorada por medio de los biomarcadores SDMA y sCr, u otros hallazgos compatibles con alteraciones estructurales y funcionales renales. El estadio I de ERC comprende a los pacientes que presentan una TFG normal o ligeramente alterada, pudiendo observarse a la sCr dentro de rangos, y concomitantemente niveles normales o ligeramente aumentados de SDMA (<18µg/dL); incluyendo también a los que han presentado aumentos de los niveles de SDMA y/o sCr durante el tiempo, sin necesidad de que estos sobrepasen los rangos de referencia. Se consideran dentro de este estadio a los pacientes que presentan anomalías renales, como incapacidad para concentrar la orina (sin evidencias identificables extrarrenales), proteinuria renal persistente, y hallazgos en estudios de imagen y/o palpación renal anormales. También se incluyen en este estadio a los pacientes que resultan positivos a pruebas diagnósticas específicas relacionadas a patologías renales hereditarias (IRIS, 2019a; Syme, 2019).

Los estadios de ERC II, III y IV comprenden a los pacientes azotémicos de diferente grado de severidad y por tanto que pueden presentar manifestaciones clínicas distintas. En el estadio II se incluyen aquellos pacientes con evidencia de azotemia leve, evidenciada por medio del ligero aumento de la sCr (125-250 $\mu\text{mol/L}$) y/o del SDMA (18-35 $\mu\text{g/dL}$), pudiendo evidenciarse signos clínicos ligeros o ausentes. En el estadio III, se incluyen aquellos pacientes con azotemia moderada (sCr 251-440 $\mu\text{mol/L}$ y SDMA 36-54 $\mu\text{g/dL}$), pudiendo también evidenciarse signos clínicos compatibles con la enfermedad de severidad variable, encontrando signos más evidentes en las etapas tardías de este estadio. El estadio IV se caracteriza por incluir pacientes con azotemia severa (sCr >440 $\mu\text{mol/L}$ y SDMA >54 $\mu\text{g/dL}$) y que presentan un alto riesgo de aparición de signos clínicos sistémicos y crisis urémicas (IRIS, 2019a) (Tabla 1).

Tabla 1 - Criterios de estadificación propuestos por IRIS en el año 2019 para la clasificación de la ERC en perros con base en la disminución de la TFG, evaluada por medio de la determinación del SDMA y sCr.

<i>Estadio de ERC</i>	<i>SDMA $\mu\text{g/dL}$</i>	<i>sCr $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)</i>
Estadio I	<18	<125 (<1.4)
Estadio II	18-35	125-250 (1.4-2.8)
Estadio III	36-54	251-440 (2.9-5.0)
Estadio IV	>54	>440 (>5.0)

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; sCr, creatinina sérica; SDMA, dimetilarginina simétrica.

La subestadificación se realiza con base en la magnitud del UPC, luego de descartar causas pre y post renales de proteinuria y de confirmar su persistencia (Lees et al., 2005; IRIS, 2019a); clasificando a los pacientes como no proteinúricos, proteinúricos limítrofes y proteinúricos francos (Tabla 2). El segundo componente

de la subestadificación involucra la valoración de la PAS, siendo necesario descartar la presencia de hipertensión situacional (efecto de la bata blanca) y confirmar su persistencia para efectuarla. Con base la magnitud de la PAS se busca identificar la probabilidad de desarrollo de lesiones en órganos diana. Se la considera mínima cuando la PAS se encuentra por debajo de 140 mmHg; leve, cuando la misma se encuentra entre 140-159 mmHg -prehipertensión-; moderado, cuando el valor es de 160-179 mmHg -hipertensión-; y severo cuando el valor es ≥ 180 mmHg (Acierno et al., 2018; IRIS, 2019a) (Tabla 3).

El conjunto de la estadificación y subestadificación de la ERC utilizando los criterios mencionados permite dirigir de adecuadamente la toma de decisiones en cuanto al manejo terapéutico a instaurar, y favorece una mejor comunicación con los propietarios cuando de pronóstico se trata (Polzin, 2011a).

Tabla 2 – Criterios para la subestadificación de la ERC con base en la magnitud de la proteinuria propuesto por IRIS (2019).

<i>CLASIFICACIÓN</i>	<i>UPC</i>
NO PROTEINÚRICO	<0.2
PROTEINÚRICO LIMÍTROFE	0.2-0.5
PROTEINÚRICO FRANCO	>0.5

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; UPC, cociente proteinuria:creatininuria.

De igual manera, la utilización de este protocolo diagnóstico facilita el diagnóstico de la ERC en etapas tempranas, optimizando el potencial beneficio del manejo terapéutico, favoreciendo la estabilidad de la enfermedad, enlenteciendo la progresión de esta y mejorando la calidad de vida de los pacientes (Syme, 2019).

Tabla 3 – Criterios de subestadificación con base en el valor de la PAS y su relación con la probabilidad de lesión de órganos diana, propuesto por IRIS 2019.

<i>CLASIFICACIÓN</i>	<i>PAS mmHg</i>	<i>Probabilidad de LOD</i>
NORMOTENSIÓN	<140	Mínimo
PREHIPERTENSIÓN	140 – 159	Leve
HIPERTENSIÓN	160 – 179	Moderado
HIPERTENSIÓN SEVERA	>180	Severo

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; PAS, presión arterial sistólica; LOD, lesión de órganos diana.

Breve descripción del manejo terapéutico de la ERC en perros

El objetivo del manejo terapéutico es enlentecer la progresión de la ERC por medio de la corrección de los desbalances que se dan secundariamente a su presencia; adicionalmente se busca atenuar los signos clínicos asociados a la toxicidad urémica, y corregir o controlar las patologías extrarrenales que pueden afectar al paciente con esta enfermedad (Bartges, 2012).

La base de la terapéutica es el manejo dietético con el uso de dietas de prescripción renal, buscado cumplir con los requerimientos energéticos diarios, aliviar los signos clínicos y consecuencias de la intoxicación urémica, minimizar los disturbios hidroelectrolíticos, acido-bases y de minerales; y con esto enlentecer la progresión de la ERC (Elliot, 2006). Las dietas se caracterizan por contener una cantidad reducida de proteínas, fósforo y sodio; son suplementadas con vitamina B, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, antioxidantes; poseen una densidad calórica mayor que las dietas de mantenimiento, y una mayor proporción de fibra soluble; y favorecen la neutralidad del pH sanguíneo (Polzin, 2013). Diversos

estudios clínicos se han realizado con el fin de valorar el momento más oportuno para incorporar las dietas terapéuticas al manejo, pero esta situación aún se encuentra en debate (Hall et al., 2016c). Jacob y colaboradores (2002), encontraron por medio de un estudio clínico controlado doble ciego aleatorizado en perros con ERC estable, que las modificaciones dietarias pueden ser beneficiosas en pacientes azotémicos con aumentos de la sCr 176.8 $\mu\text{mol/L}$ (>2 mg/dl), ya que se observó disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad con su empleo. Por otro lado, Hall y colaboradores (2016a) buscaron determinar la aceptación de dietas terapéuticas y su influencia sobre los biomarcadores de funcionamiento renal en pacientes en estadio I de ERC, y observaron que con el consumo de dietas renales estos pacientes podrían presentar mejoría de la función renal. Existe por lo tanto cierta controversia acerca del apropiado comienzo del uso de dietas terapéuticas en pacientes en estadios tempranos.

La implementación de dietas terapéuticas está indicada en pacientes con proteinuria renal persistente (IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup et al., 2013), ya que se ha descrito colabora con la reducción de la presión capilar intraglomerular y con ello permite la disminución de la magnitud de la proteinuria (Vaden y Elliot, 2016), factor que se ha asociado al control de la progresión de la ERC (Grauer et al., 2000; King et al., 2017) y al incremento de la supervivencia en pacientes con esta enfermedad (Boyd et al., 2008). Generalmente, el uso único de dietas para controlar este problema no suele ser suficiente (Vaden y Elliot, 2016), por lo que frecuentemente deben incluirse en la terapia fármacos que modulen la hipertensión glomerular, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina (Harley y Langston, 2012).

Los riñones son considerados órganos diana del daño hipertensivo, ya que la presencia de HAS mantenida favorece la aparición y aumento de la magnitud de la proteinuria, y con esto contribuye a un mayor daño de nefronas funcionales (Jepson, 2016). Por lo que el objetivo de la terapia antihipertensiva es reducir la PAS para disminuir el riesgo de lesión en órganos diana (Vaden y Elliot, 2016; Acierno et al., 2018), por medio del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de angiotensina y bloqueadores alfa 1 adrenérgicos (Acierno et al., 2018).

Al mismo tiempo, minimizar la retención de fósforo también es uno de los objetivos del tratamiento, ya que se considera un factor promotor del desarrollo de hiperparatiroidismo secundario renal, mineralización de tejidos y progresión de la ERC (Polzin, 2011b). Se ha hipotetizado que las consecuencias de la retención de fósforo comienzan a desarrollarse desde etapas tempranas de la ERC (Cortadellas et al., 2010), pero las recomendaciones actuales de la IRIS sugieren comenzar con la monitorización y tratamiento de la hiperfosfatemia desde el estadio II (IRIS, 2019b), evidenciando la falta de acuerdo en este punto.

Las recomendaciones publicadas por IRIS (2019) sugieren mantener los niveles de fósforo entre 0.9-1.5 mmol/L en estadios I y II, entre con 0.9-1.6 mmol/L en el estadio III y entre 0.9-1.9 mmol/L en el estadio IV (IRIS, 2019b), por medio de la implementación de medidas terapéuticas como la instauración de dietas de prescripción renal, que se encuentran formuladas con niveles reducidos de fósforo, y de quelantes intestinales de fósforo, como compuestos que contienen calcio - carbonato de calcio, acetato de calcio-, hidróxido de aluminio, y otros que no contienen calcio ni aluminio -hidrocloruro de sevelamer, carbonato de lantano-, que actúan induciendo la formación de sales de fósforo no absorbibles dentro del tracto intestinal, limitando su reabsorción a nivel intestinal (Polzin, 2011b).

Otro punto importante dentro del manejo terapéutico es el empleo medidas de intervención sobre la anemia, ya que es considerada un factor involucrado en la progresión de la ERC (Quimby, 2016) y condicionante de la supervivencia (Chakrabarti et al., 2012; Sato et al., 2018). El manejo terapéutico busca controlar las múltiples causas que promueven el desarrollo y agravamiento de la anemia, como las pérdidas de sangre, inflamación crónica, acúmulo de toxinas urémicas, deficiencia de hierro. Pudiendo utilizar para tal efecto estimulantes de la eritropoyesis, como suplementos de hierro, análogos de la eritropoyetina, como eritropoyetina recombinante humana o darbopoyetina, y/o transfusiones sanguíneas (Quimby, 2016).

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica es una patología frecuente en perros adultos y se considera que una vez presente en el organismo es irreversible y tiende a progresar a estadios más avanzados, pudiendo llevar a la muerte asociada a sus consecuencias. Actualmente, en medicina veterinaria las herramientas de reemplazo renal, como diálisis o trasplante renal, no son de uso cotidiano, y el diagnóstico tardío de la enfermedad se asocia con un pobre pronóstico. Por lo anterior, es que la enfermedad debe ser identificada de forma temprana, junto a las causas que la inician y a los factores que contribuyen con su progresión.

En medicina veterinaria se han estudiado a la proteinuria, hipertensión arterial sistémica y a la hiperfosfatemia como factores de progresión relacionados con la enfermedad, pero en pocos estudios se ha analizado de forma integral, la influencia de estos factores sobre el curso de la enfermedad, con un modelo de seguimiento longitudinal. Se ha observado que el manejo terapéutico oportuno de estos factores puede evitar que la lesión renal se agrave, enlenteciendo la progresión de la enfermedad. Pero a pesar de que se cuenta con numerosa cantidad de estudios que involucran a los factores de riesgo asociados a la ERC, aún existen discrepancias respecto al momento óptimo de implementación de ciertas medidas terapéuticas. Por otro lado, existe escasez de información acerca del comportamiento de la proteinuria respecto al patrón electroforético en los diferentes estadios de ERC, su relación con la progresión de la lesión renal, y su utilización para realizar el seguimiento de la enfermedad y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la progresión de la ERC en perros en diferentes etapas de la enfermedad, bajo el manejo terapéutico de los diferentes factores de riesgo -de inicio de enfermedad, de progresión y complicantes-.

Objetivos específicos

- a) Definir los factores de riesgo relacionados a la progresión de la ERC.
- b) Definir las características de los patrones electroforéticos en los diferentes estadios de ERC y su relación con la magnitud de la proteinuria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Locación, período de estudio y declaración ética

La investigación se realizó en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca-México (HVPE-UAEMex), con perros que asistieron por el área de medicina interna por diferentes motivos de consulta. El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo y con muestreo de oportunidad durante el período comprendido entre enero del 2016 y enero del 2019. El manejo médico se efectuó con el fin de diagnosticar la ERC y patologías concomitantes, e intervenir terapéuticamente los factores de progresión asociados. En ningún caso se realizaron manejos adicionales que generasen dolor o estrés a los animales, siguiendo los altos estándares establecidos internacionalmente de buenas prácticas, no realizándose ninguna intervención de tipo experimental.

Criterios de inclusión, selección de casos y pruebas diagnósticas

Fueron incluidos en este estudio aquellos perros con diagnóstico y estadificación de la ERC, con al menos dos reevaluaciones de las pruebas de laboratorio, y con un seguimiento longitudinal máximo de 730 días a partir del momento del diagnóstico. Fueron excluidos los pacientes que presentaron una sobrevivencia menor de 180 días en los casos clasificados en estadios IRIS I y II; y menor de 60 días para los estadios III y IV. Fueron exclusión a su vez pacientes que no cumplieron con los periodos de reevaluación establecidos.

Los perros estudiados fueron aquellos que presentaron algún FR para desarrollar ERC, identificados por medio de la reseña, historia clínica y examen físico general (Fernández del Palacio, 2013; Roura, 2019). De forma inicial se realizó la medición de la presión arterial sistémica de forma indirecta, por el método oscilométrico (Vet20, SunTech Medical, NC, USA), siguiendo el protocolo descrito por Acierno y colaboradores (2018), realizando las reevaluaciones necesarias frente a la sospecha de hipertensión y el manejo médico pertinente de estar justificado (Acierno et al., 2018).

Tras un período de ayuno de 8 horas se obtuvieron muestras de sangre por venopunción yugular, con las que se realizó hemograma y perfil bioquímico integral (ProCyte Cx y Catalyst One respectivamente, IDEXX Laboratories, Maine, USA), con determinación del SDMA sérico por medio de cromatografía líquida y espectroscopía de masas (IDEXX Laboratories - Maine, USA), teniendo en cuenta las precauciones necesarias para su conservación. En el mismo momento se obtuvieron muestras de orina por medio de cistocentesis con las que se realizó urianálisis, determinando la USG por refractometría, el análisis químico con el uso de la tira reactiva (Tiras IDEXX UA; Analizador VetLab UA, IDEXX Laboratories, Maine, USA) y evaluación del sedimento urinario por microscopía óptica. En el caso de evidenciar hallazgos compatibles con infección del tracto urinario se realizó urocultivo, y tras su confirmación se procedió a dar tratamiento médico. Las muestras de orina sin presencia de sedimento activo se utilizaron para determinar la proteinuria de forma cuantitativa por medio del UPC, determinando por espectrofotometría la cantidad de proteínas urinarias por la reacción de rojo de pirogalol y molibdato en medio ácido, y la creatinina urinaria por la reacción de Jaffé (BTS-350; Proteína-COD 11501; Creatinina-COD 11502 BioSystems, Barcelona, España). A su vez, se efectuó la evaluación de la proteinuria de forma cualitativa, por medio de la realización de electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) (Mini-PROTEAN System - BIO RAD Laboratories, California, USA). Determinando el peso molecular de las proteínas

urinarias (Laemmli, 1970) -bajo peso molecular (<40 kDa), intermedio y alto peso molecular (≥ 40 kDa)- con base en su distribución a lo largo de los geles SDS PAGE, y con ello definir los patrones de electroforéticos correspondientes, por medio de inspección visual (D'Amico y Bazzi, 2003).

Diagnóstico, estadificación y seguimiento longitudinal

La evidencia de una disminución de la TFG empleando los criterios IRIS (IRIS, 2017a) [SDMA >14 $\mu\text{g/dl}$; sCr >124 $\mu\text{mol/L}$] con una USG <1.030 fue considerada sugestiva de la presencia de enfermedad renal, realizándose la reevaluación de la función en estos pacientes a los 30-60 días (Brown, 2007; Elliot y White, 2019), para confirmar la cronicidad y estabilidad del problema. En caso de detectar proteinuria de origen renal, se procedió a realizar de dos reevaluaciones con intervalos de 15 a 21 días, para descartar la presencia de proteinuria transitoria (Lees et al., 2005). Luego de estadificar y subestadificar la ERC se inició con el manejo terapéutico de los FR (IRIS, 2017b; Lees et al., 2005). El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo por medio de reevaluaciones periódicas -cada 180 días en los pacientes en estadio I y II; cada 90 días en pacientes en estadio III y cada 30 a 60 días en estadio IV (Grauer, 2017)- por medio de la evaluación clínica y pruebas de laboratorio (mencionadas anteriormente), realizando en todos los casos los ajustes terapéuticos necesarios (Bartges, 2012).

Cabe mencionar que la estadificación y las medidas terapéuticas empleadas se realizaron con base en los criterios de estadificación propuestos por IRIS publicados en el año 2017 (IRIS 2017a), por ser los lineamientos vigentes al durante el desarrollo de este estudio. Sin embargo, para análisis de los datos se emplearon los criterios de estadificación recientemente modificados (IRIS 2019a) (Tabla 4).

Tabla 4 – Criterios de estadificación propuestos por IRIS en los años 2017 y 2019 para la clasificación de la ERC en perros con base en la disminución de la TFG.

<i>Estadio</i>	<i>Criterios IRIS 2019</i>		<i>Criterios IRIS 2017</i>	
	<i>SDMA µg/dL</i>	<i>sCr µmol/L (mg/dL)</i>	<i>SDMA µg/dL</i>	<i>sCr µmol/L (mg/dL)</i>
Riesgo	<15	<125 (<1.4)	<15	<125 (<1.4)
Estadio I	15-17	<125 (<1.4)	15-24	<125 (<1.4)
Estadio II	18-35	125-250 (1.4-2.8)	15-24	125-180 (1.4-2.0)
Estadio III	36-54	251-440 (2.9-5.0)	25-44	181-440 (2.1-5.0)
Estadio IV	>54	>440 (>5.0)	≥45	>440 (>5.0)

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; sCr, creatinina sérica; SDMA, dimetilarginina simétrica; TFG, tasa de filtración glomerular.

Tiempos de estudio, grupos de estudio y criterios de progresión

La evaluación correspondiente al momento donde se confirmó el diagnóstico de la ERC, estadificó al paciente e inició con el manejo terapéutico de los FR, fue definido como el tiempo inicial (**TI**). Mientras que el tiempo final (**TF**) correspondió con la finalización del período de seguimiento de cada caso. Las evaluaciones utilizadas en el análisis de la progresión de la enfermedad fueron las realizadas a los 180 días (60-210 días), 365 días (335-395 días), 540 días (510-570 días) y 730 días (700-760 días).

Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos creados con base en los criterios IRIS 2019 (IRIS 2019a) (Tabla 1). El Grupo 1 -G₁- incluyó a los pacientes con proteinuria renal persistente como único hallazgo (UPC >0.2), o con una disminución ligera de la TFG (SDMA 15-17 µg/dl). El Grupo 2 -G₂- incluyó a los

pacientes con azotemia leve (sCr 125-250 $\mu\text{mol/L}$; SDMA 18-35 $\mu\text{g/dl}$). El Grupo 3 -G₃- incluyó a los pacientes con presencia de azotemia moderada (sCr 251-440 $\mu\text{mol/L}$; SDMA 36-54 $\mu\text{g/dl}$), y el Grupo 4 -G₄- incluyó a los pacientes con azotemia severa (sCr >440 $\mu\text{mol/L}$; SDMA >54 $\mu\text{g/dl}$). Para el análisis de los datos, se consideró a los pacientes incluidos en los grupos G₁ y G₂ como en estadios tempranos de ERC, y a los pacientes incluidos en los grupos G₃ y G₄ como en estadios avanzados. Se consideró progresión de la ERC a la evolución de la severidad enfermedad a estadios más avanzados, o a la muerte asociadas al síndrome urémico.

Análisis del patrón electroforético y UPC

Con el fin de analizar el comportamiento de la proteinuria durante el período de estudio, se clasificó a los pacientes en aquellos en los que se logró una reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria, al alcanzar una disminución del valor del UPC del TI al TF $\geq 40\%$ (Lees et al., 2005), y en aquellos en los que no se logró el objetivo de reducción. Los PE se clasificaron con base en el patrón de bandas de proteínas observado, reflejo de la zona de la nefrona afectada. Se definió al patrón electroforético glomerular (**PEG**) como aquel donde solo se evidenciaron bandas de proteínas de mediano y alto peso molecular (≥ 40 KDa), indicando lesión glomerular; al patrón electroforético tubular (**PET**) como aquel con presencia de bandas únicamente de bajo peso molecular (< 40 KDa), que indicó lesión en los túbulos renales; y al patrón electroforético mixto (**PEM**) como aquel con presencia de bandas de alto y/o mediano peso, y bandas de bajo peso molecular, que indicó lesión en ambos componentes de la nefrona (D'Amico y Bazzi, 2003). Cabe mencionar que existieron muestras donde no se apreció presencia de bandas de proteínas en los geles de electroforesis, por lo que fueron consideradas como muestras negativas.

Para analizar el comportamiento de los PE durante el período de estudio, se definió al agravamiento del PE como el pasaje a un PE de mayor severidad (ej.: de muestra negativa a PEG o PEM, de PEG a PET o PEM, de PET a PEM). A su vez, se definió a la mejoría del PE como el pasaje a un PE menos severo (ej.: de PEM a PEG, o de PEG a muestra negativa); y la estabilidad del PE se caracterizó por el mantenimiento en el mismo PE durante la totalidad del estudio. Se determinó la proporción de patrones por grupo y se estudiaron sus cambios durante el periodo de estudio, analizando su relación con los cambios en la magnitud de la proteinuria.

Análisis de los factores de riesgo, progresión y mortalidad

Los FR de enfermedad analizados fueron factores de susceptibilidad, como edad avanzada; FR de inicio de enfermedad, como la presencia de enfermedades concurrentes, historia de procedimientos anestésico-quirúrgicos, y exposición a fármacos nefrotóxicos; FR de progresión, como proteinuria renal e HAS; y FR complicantes, como la presencia de hiperfosfatemia, anemia, hipoproteinemia, y baja condición corporal y/o caquexia (Fernández del Palacio, 2013; Roura, 2019).

Se analizó la proporción de progresión en la población y en los grupos de estudio, junto con las tasas de supervivencia y mortalidad. Definiendo a la tasa de mortalidad general como el cociente entre el número de animales fallecidos por causas atribuidas a cualquier enfermedad entre el total de la población estudiada, a la tasa de mortalidad específica como el cociente entre el número de animales fallecidos por causas atribuidas solo a la ERC entre el total de la población estudiada, y a la tasa de mortalidad proporcional como el cociente entre el número de animales fallecidos por causas atribuidas solo a la ERC entre los fallecidos por todas las causas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Graphpad® Prism 8.1.1 (www.graphpad.com/scientific-software/prism/ California, USA), y las variables de interés consideradas fueron: edad, sexo, raza, SDMA, sCr, urea sérica, fósforo sérico, calcio sérico, albumina sérica, USG, UPC, hematocrito, PAS y condición corporal (**BCS**). En todos los casos se consideró estadísticamente significativa la presencia de una $p < 0.05$. La normalidad de los datos fue evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk no hallándose normalidad en estos, por lo que las variables fueron expresadas como medianas e intervalos (0.025-0.975), y se utilizaron pruebas no paramétricas para su análisis. Se buscó diferencias para las variables de interés entre los grupos de estudio por medio de la prueba de Kruskal-Wallis, realizando la prueba *post-hoc* de Dunn's. La comparación entre los tiempos TI y TF en estadios tempranos y avanzados de ERC se realizó por medio de la prueba de Wilcoxon. Se buscó la asociación entre las variables de interés por medio de la prueba de χ^2 .

Para el análisis de la supervivencia se hallaron las medianas e intervalos (0.025-0.975) de supervivencia en la población y en los grupos de estudio. Se realizó la prueba de Kaplan-Meier para los grupos de estudio y para cada variable de interés. Para ello los pacientes se agruparon con base en los valores de corte para las diferentes variables en estudio al TI. Para los marcadores de TFG -SDMA y sCr- se emplearon los límites de referencia sugeridos por IRIS (IRIS, 2019a). Respecto a los niveles séricos de fósforo, se consideraron hiperfosfatémicos aquellos pacientes ubicados dentro de los grupos G₁ y G₂ con niveles séricos de fósforo >1.5 mmol/L, del G₃ con niveles >1.6 mmol/L y del G₄ con niveles >1.9 mmol/L (IRIS, 2019b). Se consideraron proteinúricos aquellos pacientes con UPC >0.5 (Lees et al., 2005). Respecto al hematocrito, se consideraron anémicos aquellos pacientes con hematocrito <0.37 L/L. Respecto a la PAS, se consideraron hipertensos aquellos

pacientes con valores de PAS >140 mmHg (Acierno et al., 2018). Respecto al BCS, se consideraron pacientes con bajo peso corporal aquellos con BCS ≤ 4 , en una escala del 1 al 9. Se analizó la presencia de diferencias significativas entre las curvas de supervivencia para las diferentes variables de interés por medio de la prueba de Log-Rank (Mantel-Cox), hallándose a su vez los hazard ratios correspondientes.

RESULTADOS

Fueron analizados 545 perros que presentaron FR para desarrollar ERC, diagnosticándose la ERC por una disminución persistente de la TFG y/o proteinuria renal en 162 casos. De éstos, solo 36 casos cumplieron con todos los criterios de inclusión planteados.

En los 36 casos estudiados, la mediana de edad al TI fue de 10 años con un intervalo de 3-15, observando la presencia de este FR de susceptibilidad en el 80.6% (29/36) de los casos. El 61.1% (22/36) fueron machos y el resto hembras. Las razas identificadas fueron Poodle miniatura (n=10), Chihuahueño (n=4), Schnauzer miniatura (n=2), Dachshund estándar (n=2), Bóxer (n=2) y Mestizos (n=2); otras razas fueron representadas por un solo ejemplar (n=14). Con base en la talla, el 66.7% (24/36) fue clasificado como de talla pequeña, el 13.9% (5/36) como mediana, el 16.7% (6/36) como grande y el 2.78% (1/36) como gigante.

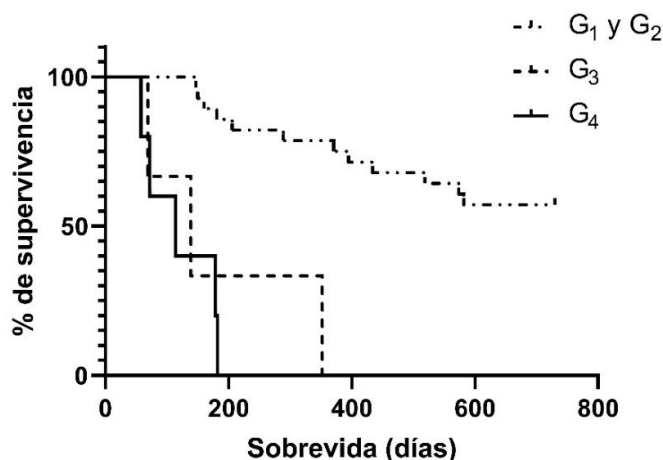
Los FR de inicio de enfermedad identificados fueron enfermedades inflamatorias/infecciosas, historia de procedimientos anestésico-quirúrgicos, cardiopatías, neoplasias, endocrinopatías y exposición a fármacos nefrotóxicos. Identificando la presencia de enfermedad periodontal en el 94.4% (34/36) de los casos, al menos un procedimiento anestésico-quirúrgico en el 69.4% (26/36), osteoartritis en el 38.9% (14/36), enfermedad valvular degenerativa en el 30.6% (11/36), neoplasias -carcinomas y sarcomas- en el 30.6% (11/36), enfermedades infecciosas en el 19.4% (7/36) como leptospirosis crónica y ehrlichiosis; enfermedades endocrinas como hiperadrenocorticismos, hipotiroidismo y diabetes mellitus en el 16.7% (6/36), piómetra en el 13.9% (5/36), dermatitis crónicas en el 13.9% (5/36), exposición a fármacos nefrotóxicos en el 13.9% (5/36); y amiloidosis renal en un caso.

Se identificó progresión de la ERC en el 47.2% (17/36) de los casos estudiados, siendo más marcada en estadios avanzados [OR 12.60, IC 1.35-117.57, p 0.0155]. En los casos que progresaron a estadios más avanzados de enfermedad se identificaron patologías concurrentes como cardiopatías en el 54.5% (6/11), neoplasias en el 18.2% (2/11), proteinuria crónica severa en el 9.1% (1/11), leptospirosis crónica en el 9.1% (1/11), y amiloidosis renal en el 9.1% (1/11). Cabe resaltar que en los pacientes de los grupos G₃ y G₄ que progresaron a la muerte a causa de la ERC no fueron identificadas enfermedades concurrentes activas concomitantes.

La supervivencia general del total de la población fue del 44.4% (16/36), siendo la mortalidad atribuida a las diferentes patologías concomitantes y a las complicaciones derivadas de la ERC, principalmente en estadios avanzados. La mortalidad específica asociada a la ERC fue del 19.4% (7/36), y la mortalidad proporcional del 35.0% (7/20). En el análisis de la supervivencia global al comparar los animales con ERC en estadios tempranos contra los estadios avanzados, se observó una diferencia significativa entre las curvas de supervivencia -p <0.0001- (Gráfica 1); siendo la mediana de supervivencia en estadios tempranos de 730 días con un intervalo de 150-730 días, y de 127 días con un intervalo de 60-322 días en estadios avanzados.

Con base en los estudios de laboratorio realizados al T1, el 55.6% (20/36) de los pacientes fue ubicado en el G₁ y durante el período de seguimiento el 35.0% (7/20) manifestó progresión de la enfermedad al G₂; el 85.7% (6/7) progresó en 180 días, y el 14.3% en 360 días. El 55% de los perros de este grupo sobrevivieron hasta la última evaluación al día 730. La tasa de mortalidad general de este grupo fue del 45.0% (9/20), y la mediana de supervivencia de los fallecidos fue de 355 días.

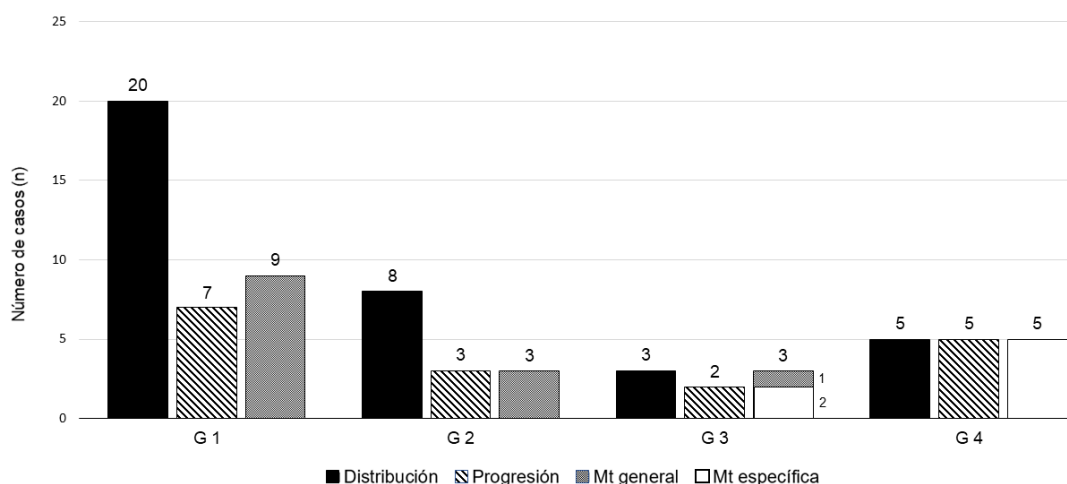
En todos los casos la causa de muerte se asoció a las diferentes enfermedades concurrentes presentes, no pudiendo vincular a la ERC como causa de muerte (Gráfica 2).



Gráfica 1 – Análisis de la supervivencia en las diferentes etapas de la ERC. Comparación entre las curvas de supervivencia de pacientes en estadios tempranos -G₁ y G₂-, G₃ y G₄ (Prueba de Kaplan-Meier).

El 22.2% (8/36) de los casos se clasificó en el G₂ y durante el período de seguimiento el 37.5% (3/8) manifestó progresión de la enfermedad al G₃, el 66.7% (2/3) progresó en 180 días y el 33.3% en 360 días. El 62.5% de los perros de este grupo sobrevivieron hasta la última evaluación al día 730. La mortalidad general de este grupo fue del 37.5% (3/8), y la mediana de supervivencia de los que murieron fue de 289 días, asociando las muertes a las enfermedades concurrentes presentes en todos los casos. El 8.3% (3/36) de los pacientes se ubicó en el G₃ y se observó progresión de la enfermedad en el 66.7% (2/3) de los casos. La mediana de supervivencia de este grupo fue de 139 días con un intervalo de 73-341 días. La mortalidad general fue del 100%, y la mortalidad específica fue del 66.7% (2/3).

El 13.9% (5/36) de los casos se clasificó en el G₄, manifestando progresión de la enfermedad en el total de los casos (muerte por ERC avanzada), y por lo tanto la mortalidad específica fue del 100% (5/5). La mediana de supervivencia fue de 114 días con un intervalo de 60-182 días.



Gráfica 2 – Se representan por grupo de estudio, la distribución de sus frecuencias (barras de color negro), la frecuencia de progresión (barras a rayas negras diagonales), la mortalidad general (barras de color gris) y específica (barras de color blanco).

Con el objetivo de analizar los FR de progresión y complicantes, se estudió el comportamiento de las variables en los diferentes grupos de estudio al TI (Tabla 5). Se observó una diferencia estadística significativa en los marcadores de la TFG -SDMA y sCr- entre el G₁ vs G₂, G₃ y G₄ ($p < 0.0001$). A su vez, la urea sérica presentó una diferencia significativa entre los grupos G₁ vs G₄ ($p 0.0003$). Para el caso del fósforo se observaron diferencias entre el G₁ vs G₄, y el G₂ vs G₄ ($p 0.0037$); y una tendencia a aumentar su concentración en relación con el incremento de la severidad de la ERC. Cabe mencionar que se observaron casos con hiperfosfatemia en todos los grupos, siendo más frecuente este hallazgo en los G₃ y G₄.

La USG presentó diferencia entre los grupos G_1 vs G_4 (p 0.0090); y una tendencia a disminuir conforme se incrementa la severidad de la ERC. A su vez, en el G_1 el 75.0% (15/20) de los casos presentó únicamente proteinuria renal como criterio de inclusión, y de estos el 46.7% (7/15) presentó hiperstenuria por encima del punto crítico (>1.030). El hematocrito presentó diferencia estadística significativa entre el G_1 vs G_4 , y el G_2 vs G_4 (p 0.0016); observando a su vez una tendencia a disminuir conforme se incrementa la severidad de la ERC. La mediana para esta variable en los grupos G_3 y G_4 se encontró por debajo del rango de referencia (0.37-0.55 L/L). La BCS también mostró una diferencia significativa entre los grupos (p 0.0378), tendiendo a disminuir con el incremento de la severidad de la ERC.

Al comparar los TI y TF en la población, y analizando los FR involucrados en la progresión de la ERC, se evidenció en los pacientes en estadios tempranos una diferencia estadísticamente significativa en la concentración sérica de SDMA (p 0.0158), y una tendencia a su aumento con el agravamiento de la enfermedad. Además, el hematocrito presentó una disminución significativa entre los tiempos de estudio (p 0.0093), sin embargo, las medianas al TI y TF variaron de forma muy sutil, encontrándose en ambos tiempos dentro del intervalo de referencia. Otros FR de progresión y complicantes analizados como la presencia de proteinuria renal, HAS, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia y baja BCS, no presentaron diferencias significativas entre los tiempos de estudio. Es importante mencionar que en estos pacientes las medianas para el fósforo, albúmina y BCS se mantuvieron dentro del intervalo de referencia durante el periodo de estudio. En el caso de los pacientes en estadios avanzados, al comparar las variables a los tiempos TI y TF, se evidenció diferencia estadística significativa para el hematocrito (p 0.0391), observando valores compatibles con anemia y una disminución significativa del mismo con el tiempo. Las variables SDMA, sCr, urea sérica, fósforo sérico, albúmina sérica, UPC, PAS y BCS no mostraron diferencias significativas entre los tiempos de estudio (Tabla 6).

Al analizar la relación entre los FR de progresión identificados al momento del diagnóstico y la supervivencia, se observó que el incremento de los niveles séricos de SDMA, y a la presencia de hiperfosfatemia, anemia y BCS disminuida, condicionaron la supervivencia (Gráfica 3). A su vez, se encontró que los pacientes con incremento del SDMA por encima del intervalo de referencia tendrían 3.5 veces más riesgo de morir que los que tienen valores séricos de SDMA ≤ 14 $\mu\text{g/dl}$. Sin embargo, los niveles aumentados de sCr no se relacionaron estadísticamente con la supervivencia en estos pacientes [p 0.0211, IC 0.999-7.160]. Para el caso de los pacientes con hiperfosfatemia se encontró que presentaron 3.3 veces más riesgo de morir en comparación con los normofosfatémicos. En cuanto a los pacientes anémicos, se pudo observar que éstos tendrían 8.5 veces más riesgo de morir que los no anémicos. Los pacientes con una baja BCS, tendrían 2.7 veces más riesgo de morir que los que presentaron un BSC normal. Cabe mencionar que no se halló diferencia estadística significativa entre las curvas de supervivencia para los FR de progresión, HAS y proteinuria, en la población estudiada (Tabla 7).

Resultados

Tabla 5 – Variables de interés expresadas como medianas e intervalos (0.025-0.975) por grupo de estudio en el tiempo inicial (T1) y la comparación entre grupos por medio de la prueba de Kruskal-Wallis.

Variable [rango de referencia]	G₁ Mediana (intervalo)	G₂ Mediana (intervalo)	G₃ Mediana (intervalo)	G₄ Mediana (intervalo)	Valor P
Numero de perros	20	8	3	5	
SDMA [≤14 µg/dL]	12.0 (6.48-17.00) a	20.5 (14.40-33.40) b	40.0 (39.10-47.60) b	56.0 (34.70-86.40) b	<0.0001*
sCr [≤124 µmol/L]	81.5 (39.28-124.00) a	153.2 (107.23-236.16) b	320.0 (225.95-394.10) b	610.0 (446.70-715.22) b	<0.0001*
Urea [2.5-9.6 mmol/L]	5.80 (2.11-16.96) a	9.45 (5.54-16.19) a,b	23.20 (17.12-29.28) a,b	43.12 (38.45-46.24) b	0.0003*
Fosforo [0.9-1.9 mmol/L] **	1.39 (0.72-1.96) a	1.26 (0.84-1.96) a	1.71 (1.62-3.13) a,b	2.64 (1.66-4.64) b	0.0037*
Calcio [1.98-3.0 mmol/L]	2.55 (2.17-3.02)	2.56 (2.24-2.89)	2.53 (2.48-2.88)	2.43 (2.12-2.77)	0.8708
Albumina [22-39 g/L]	28.00 (19.85-33.05)	28.15 (24.35-32.65)	25.60 (22.18-25.98)	28.00 (21.20-29.90)	0.2476
USG [≥1.030]	1.026 (1.004-1.047) a	1.017 (1.011-1.036) a,b	1.009 (1.008-1.013) a,b	1.012 (1.007-1.014) b	0.0090*
UPC [≤0.2]	0.91 (0.22-6.98)	1.50 (0.27-2.40)	1.05 (0.48-2.04)	0.64 (0.32-1.68)	0.8175
Hematocrito [≥0.37 L/L]	0.49 (0.39-0.64) a	0.50 (0.37-0.61) a	0.36 (0.34-0.48) ab	0.23 (0.12-0.43) b	0.0052*
PAS [≤140 mm Hg]	140.5 (105.7-166.0)	144.5 (133.2-156.0)	147.0 (138.5-238.2)	121.5 (106.7-128.9)	0.0563
BCS [5/9]	5 (3.0-7.0)	5 (3.2-7.7)	3 (3.0-4.0)	3 (1.1-6.6)	0.0378*

Abreviaturas: BSC, puntuación de condición corporal; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; PAS, presión arterial sistólica; SDMA, dimetilarginina simétrica; sCr, creatinina sérica; UPC, cociente proteína:creatinina; USG, densidad urinaria.

**Rangos para el fósforo sérico según el estadio de ERC con base en criterios IRIS 2019.

*Indica diferencia estadística significativa en la prueba de Kruskal-Wallis (p<0.05).

a,b – las literales distintas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis post-hoc (p <0.05)

Tabla 6 – Comparación entre el TI y TF en pacientes de estadios tempranos -G₁ y G₂- y estadios avanzados -G₃ y G₄, por medio de la prueba de Wilcoxon.

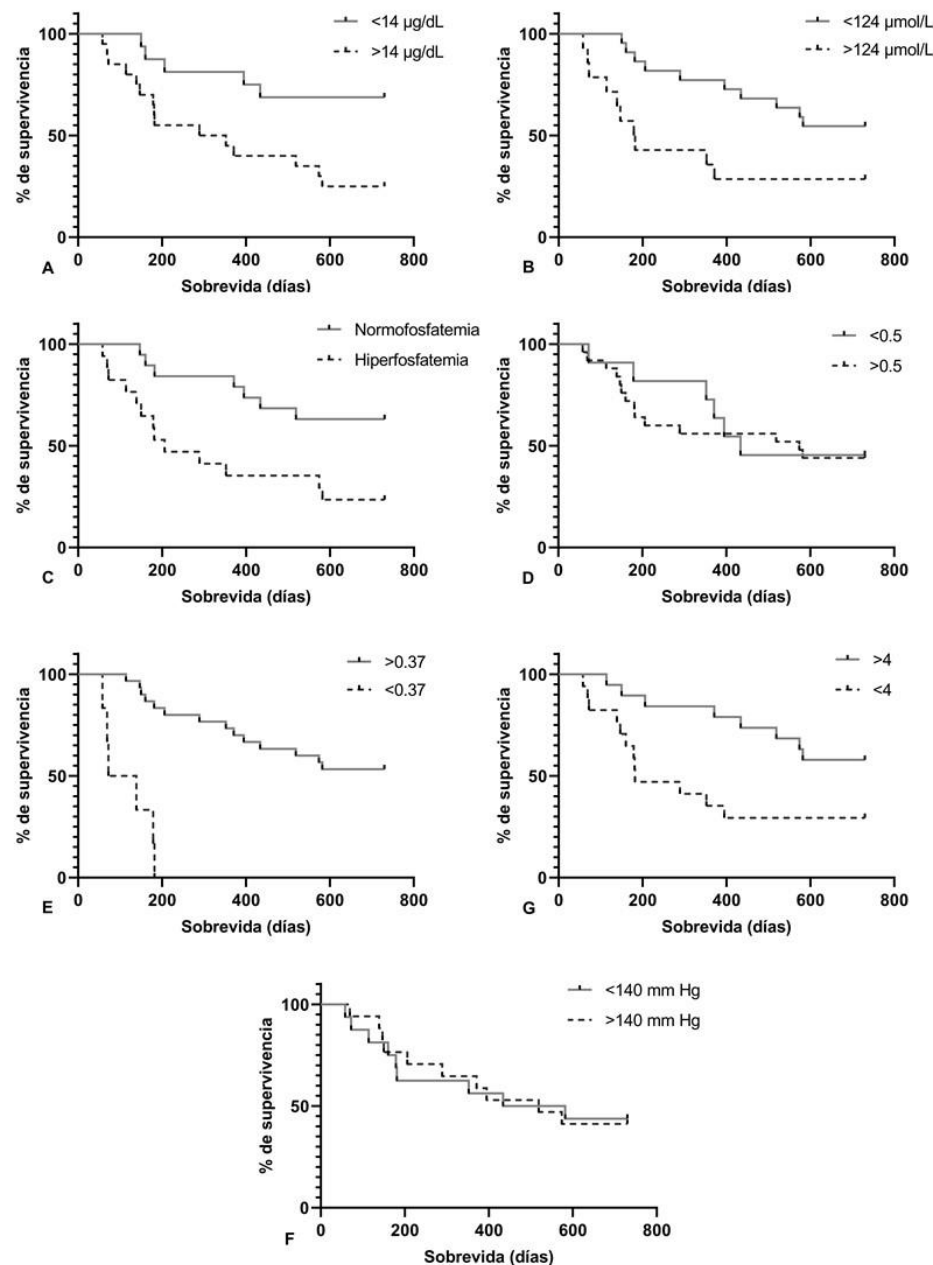
Variable [rango de referencia]	Evaluación TI Mediana (Intervalo)	Evaluación TF Mediana (Intervalo)	Valor P
Estadios tempranos (n=20)			
SDMA [$\leq 14 \mu\text{g/dL}$]	13.5 (6.68-28.93)	15.0 (6.03-46.18)	0.0158*
sCr [$\leq 124 \mu\text{mol/L}$]	99.5 (41.08-202.32)	100.5 (50.10-402.20)	0.0539
Urea [2.5-9.6 mmol/L]	7.15 (2.41-16.90)	7.90 (1.90-35.00)	0.1413
Fósforo (0.9-1.5 mmol/L) **	1.39 (0.73-2.06)	1.38 (0.69-3.38)	0.6788
Calcio [1.98-3.0 mmol/L]	2.55 (2.18-3.02)	2.58 (2.16-3.03)	0.7951
Albúmina [22-39 g/L]	28.0 (21.05-33.33)	28.5 (17.50-34.90)	0.3854
USG [> 1.030]	1.021 (1.005-1.046)	1.018 (1.004-1.038)	0.1438
UPC [< 0.2]	1.17 (0.23-6.64)	0.49 (0.10-6.02)	0.2204
Hematocrito [$> 0.37 \text{ L/L}$]	0.49 (0.37-0.63)	0.48 (0.30-0.61)	0.0093*
PAS [$< 140 \text{ mm Hg}$]	144.0 (107.5-164.6)	135.0 (108.0-177.0)	0.3086
BCS [5/9]	5.0 (3.0-7.3)	4.5 (2.4-7.0)	0.1252
Estadios avanzados (n=8)			
SDMA [$\leq 14 \mu\text{g/dL}$]	44.5 (34.88-85.20)	51.5 (33.05-70.00)	0.9219
sCr [$\leq 124 \mu\text{mol/L}$]	489.5 (238.33-709.38)	394.0 (265.53-1070.07)	0.9453
Urea [2.5-9.6 mmol/L]	38.20 (17.76-46.40)	38.10 (20.80-71.63)	0.8750
Fósforo [0.9-1.9 mmol/L] **	2.45 (1.60-4.57)	1.67 (1.28-5.88)	> 0.9999
Calcio [1.98-3.0 mmol/L]	2.51 (2.14-2.88)	2.57 (1.51-3.04)	0.9375
Albúmina [22-39 g/L]	25.8 (21.18-29.83)	26.0 (20.63-27.86)	0.7500
USG [> 1.030]	1.011 (1.007-1.014)	1.012 (1.009-1.018)	0.2344
UPC [< 0.2]	0.85 (0.33-2.02)	1.15 (0.37-3.51)	0.9688
Hematocrito [$> 0.37 \text{ L/L}$]	0.32 (0.13-0.48)	0.26 (0.14-0.44)	0.0391*
PAS [$< 140 \text{ mm Hg}$]	129.0 (107.4-228.6)	128.0 (92.2-157.5)	0.0781
BCS [5/9]	3 (1.2-6.5)	3 (1.0-6.5)	> 0.9999

Abreviaturas: BSC, puntuación de condición corporal; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; PAS, presión arterial sistólica; SDMA, dimetilarginina simétrica; sCr, creatinina sérica; UPC, cociente proteinuria:creatininuria; USG, densidad urinaria.

Las variables de interés se representan como medianas e intervalos (0.025-0.975).

**Rangos para el fósforo sérico según el estadio de ERC con base en criterios IRIS 2019.

*indica diferencia estadística significativa en la prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$).



Gráfica 3 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier basados en los puntos de corte de las variables de interés. **A)** SDMA, punto de corte 14 $\mu\text{g/dL}$; **B)** sCr, punto de corte 124 $\mu\text{mol/L}$; **C)** Fósforo sérico, punto de corte 1.5 mmol/L para G₁ y G₂, 1.6 mmol/L para G₃ y 1.9 mmol/L para G₄ (valores por encima del punto de corte fueron considerados como hiperfosfatemia, mientras que valores inferiores como normofosfatemia); **D)** UPC, punto de corte 0.5; **E)** Hematocrito, punto de corte 0.37 L/L; **F)** PAS, punto de corte 140 mmHg; **G)** BCS, punto de corte 4.

Tabla 7 – Hazard ratios para las variables analizadas.

	Valor de corte	Valor P	Hazard ratio	IC del 95%
<i>SDMA (µg/dL)</i>	14	0.0089*	3.52	1.460-8.476
<i>sCr (µmol/L)</i>	124	0.0211	2.68	0.999-7.160
<i>Fósforo (mmol/L) **</i>	1.5/1.5/1.6/1.9	0.0074*	3.25	1.306-8.076
<i>UPC</i>	0.5	0.7912	0.88	0.346-2.224
<i>Hematocrito (L/L)</i>	0.37	<0.0001*	8.51	1.094-66.19
<i>PAS (mm Hg)</i>	140	0.9891	1.01	0.409-2.476
<i>BCS (9/9)</i>	4	0.0230*	2.68	1.075-6.684

Abreviaturas: BSC, puntuación de condición corporal; IC, intervalo de confianza; IRIS, Sociedad Internacional de Interés Renal; PAS, presión arterial sistólica; SDMA, dimetilarginina simétrica; sCr, creatinina sérica; UPC, cociente proteinuria:creatininuria; USG, densidad urinaria.

**Rangos para el fósforo sérico según el estadio de ERC con base en criterios IRIS 2019.

*diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Prueba de supervivencia Log-Rank (Mantel-Cox test) ($p < 0.05$).

Al evaluar el PE y su relación con la magnitud de la proteinuria, se pudo observar en los pacientes clasificados en estadios tempranos de ERC casi la misma distribución de PEG -50.0%- y PEM -46.4%-, mientras que en los pacientes en estadios avanzados se identificó el PEM con mayor frecuencia (87.5%). En la población general al TI, el PEG se observó en el 41.7% (15/36) de los casos, y de estos el 46.7% (7/15) manifestó agravamiento del PE -de PEG a PEM- en un periodo de 180 a 540 días. En el 57.1% (4/7) de estos casos se logró la disminución objetiva de la magnitud de la proteinuria, a pesar de observar el agravamiento del PE. El 33.3% (5/15) de los casos con PEG al TI mantuvo estable su PE durante el período de estudio, logrando la reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria solo en el 40.0% (2/5). En el 20.0% (3/15) de los casos se observó mejoría en el PE -de PEG a muestra negativa-, evidenciando este cambio en un período de 360 a 540 días, lográndose una reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria con el manejo médico en todos los casos.

En el 55.6% (20/36) del total de casos se identificó el PEM al TI. De estos, el 80.0% (16/20) mantuvo estable el PE durante el periodo de estudio, no alcanzándose la reducción objetiva de la proteinuria en el 87.5% (14/16) de los casos. Por otro lado, en los cuatro de los casos restantes (20.0%) se evidenció mejoría del PE relacionado a la reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria. Solo en un caso de los estudiados fue identificado el PET al TI, evidenciando su agravamiento al PEM a los 180 días, no lográndose la reducción objetiva de la proteinuria.

Al considerar el total de la población estudiada, no se encontró una relación aparente entre la disminución de la TFG y el agravamiento del patrón electroforético [OR 0.1558, IC 0.016-1.478, p 0.1082]. A su vez, no se encontró una relación entre la reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria y el agravamiento o estabilidad del PE [OR 1.30, IC 0.259-6.521, p 1.0000; OR 0.75, IC 0.135-4.165, p 1.0000].

Los pacientes fueron clasificados y tratados con base en los estadios de ERC establecidos a partir de los criterios de estadificación IRIS 2017 (IRIS, 2017a; 2017b) desde el momento de la inclusión y durante el periodo de seguimiento, ya que estos eran los que se encontraban vigentes durante la realización del estudio. Se observó que la reciente actualización de los criterios IRIS en el año 2019 presenta ciertas diferencias con los criterios previos, permitiendo la comparación entre estos. Se pudo evidenciar que al TI en el 86.1% (31/36) de los casos estudiados existió coincidencia en el estadio de ERC dado por las dos clasificaciones. Sin embargo, al hacer un análisis de la coincidencia en la estadificación generada por los lineamientos actuales y pasados, considerando cada estadio de ERC por separado, se observó un menor porcentaje de coincidencia entre estos, evidenciándose una mayor discrepancia en la estadificación en los estadios II -50 %- y III -25%- (Tabla 8).

Al analizar la progresión de la enfermedad con el empleo de ambos criterios, se evidenció un 47.2% (17/36) de progresión al utilizar los criterios IRIS 2019, mientras que con el uso de los IRIS 2017 se identificó un 38.9% (14/36), observándose un 8.3% de discrepancia entre los actuales y pasados.

Tabla 8 – Frecuencia de casos estadificados al TI según los criterios IRIS 2017 y 2019, y el porcentaje de coincidencia entre ambos.

	<i>Frecuencia de casos según IRIS 2017</i>	<i>Frecuencia de casos según IRIS 2019</i>	<i>% de coincidencia entre los criterios 2017-2019</i>
<i>Estadio I</i>	19	17	89.5
<i>Estadio II</i>	4	8	50
<i>Estadio III</i>	4	3	75
<i>Estadio IV</i>	6	5	83.3

DISCUSIÓN

La ERC es una patología frecuente en perros caracterizada por ser progresiva e irreversible una vez que cierto grado de deterioro del parénquima es alcanzado (O'Neill et al., 2013; Polzin, 2011a). En este estudio se observó la tendencia de la ERC a ser progresiva y causar la muerte en etapas avanzadas. Sin embargo, la detección temprana de ésta y el manejo terapéutico oportuno de los FR permitió lograr su estabilidad.

Al considerar los FR de susceptibilidad identificados en la población estudiada, se encontró coincidencia entre la mediana de edad hallada en este estudio -10 años- y lo reportado por otros autores (Bartlett et al., 2010; Parker y Freeman 2011; Rudinsky et al., 2018). No se observó predisposición por sexo (O'Neill et al., 2013; Pelander et al., 2015), ni predisposición por raza, estando la frecuencia de razas afectadas relacionada con las preferencias de los propietarios de la zona donde se realizó este estudio. Sin embargo, los animales de talla pequeña fueron los más frecuentemente observados, lo que coincide con otros reportes, pero no se ha definido una asociación particular para este evento (Bartlett et al., 2010; Glickman et al., 2011).

Las enfermedades concurrentes identificadas como FR de inicio de enfermedad coincidieron con las reportadas por otros autores, entre ellas la enfermedad periodontal, enfermedad cardíaca, neoplasias, piómetra, diabetes mellitus y leptospirosis (Sosnar et al., 2003; Glickman et al., 2011; O'Neill et al., 2013). Las patologías más frecuentemente observadas en la población fueron las enfermedades inflamatorias/infecciosas, evidenciando la presencia de dos o más procesos inflamatorios/infecciosos simultáneamente en el 66.7% de los casos.

La mortalidad general y específica hallada en la población estudiada fue menor a la reportada por otros autores (Sosnar et al., 2003; O'Neill et al., 2013; Rudinsky et al., 2018), asociado a que en este estudio la mayoría de los pacientes incluidos se encontraba en la fase preazotémica, a diferencia de los estudios mencionados, que incluyeron únicamente pacientes azotémicos, y por lo tanto con una mayor probabilidad de morir (Parker y Freeman 2011; O'Neill et al., 2013; Rudinsky et al., 2018). La mortalidad específica de los pacientes en estadios avanzados de ERC estuvo relacionada con la presencia de FR complicantes como anemia, además de otras alteraciones orgánicas asociadas al acúmulo de toxinas urémicas (Finco et al., 1999; Bartges, 2012). El tiempo de supervivencia de los pacientes que fallecieron secundariamente a la gravedad de la ERC fue similar a lo reportado por Fiocchi y colaboradores (2017); sin embargo, han sido descritos tiempos de supervivencia mayores en enfermos renales (O'Neill et al., 2013). Esta discrepancia se puede asociar a que en este estudio la mortalidad específica fue solamente representada por pacientes en estadios III y IV de ERC (Parker y Freeman 2011; O'Neill et al., 2013; Rudinsky et al., 2018). Además, el tiempo de supervivencia de los estadios avanzados (intervalo 59-702 días) coincidió con lo descrito previamente por Polzin (2011b).

Al analizar el comportamiento de las variables en estudio al momento del diagnóstico, se evidenció que los marcadores de TFG -SDMA, sCr y urea sérica-, presentaron diferencia entre los estadios tempranos y avanzados de ERC, relacionado directamente a la severidad de la enfermedad, y con ella a la disminución de la función renal y al acúmulo secundario de toxinas urémicas, más evidente con el aumento de la gravedad de la enfermedad (Relford et al., 2016). Con respecto a los niveles séricos de fósforo, se pudo observar una diferencia significativa entre los pacientes en estadios tempranos y en estadio IV, junto a una tendencia al aumento de sus niveles séricos con el incremento de la severidad de

la ERC; asociado a la dependencia que existe entre la capacidad de excretar esta sustancia y la funcionalidad renal, favoreciéndose la presencia de hiperfosfatemia con la disminución de la TFG (Geddes et al., 2013). Cabe resaltar que se evidenciaron casos con presencia de hiperfosfatemia en todos los estadios de ERC, principalmente en los estadios avanzados, lo que coincide con lo encontrado por otros autores (Cortadellas et al., 2010; Geddes et al., 2013; Harjes et al., 2017). Cortadellas y colaboradores (2010) y Foster (2016) describieron que el hiperparatiroidismo secundario renal puede encontrarse presente desde las etapas tempranas de ERC, desarrollándose previo al comienzo de la fase azotémica, inclusive antes de que se manifieste la hiperfosfatemia. Por lo anterior se sugiere retomar la consideración de Cortadellas y colaboradores (2010) de iniciar con el manejo terapéutico de este factor desde estadios tempranos, buscando mantener las concentraciones de fósforo sérico dentro de los intervalos de referencia para cada estadio. En relación con la USG, se evidenció una diferencia significativa entre pacientes en estadio I y en estadios avanzados, hallando a su vez hiperstenuria por encima del punto crítico (>1.030) en la mitad de los casos clasificados en estadio I (7/15). Estos hallazgos se pueden asociar a que en etapas tempranas de la ERC la capacidad para concentrar la orina puede encontrarse conservada (Brown, 2007). Al analizar el hematocrito, se evidenció anemia marcada principalmente en los estadios avanzados de la ERC, coincidiendo con lo reportado por otros autores (Fiocchi et al., 2017; Rudinsky et al., 2018); asociado a que el incremento de la severidad de la ERC se relaciona con un mayor número de factores que favorecen el desarrollo de anemia, como son la disminución en la producción de eritropoyetina por la pérdida de parénquima renal funcional, la reducción de la vida media de los eritrocitos secundaria a la uremia e hiperfosfatemia, las pérdidas de sangre secundarias a la gastroenteritis urémica, y la deficiencia de hierro asociada a pérdidas de sangre y a la malnutrición secundaria a la hiporexia o anorexia frecuente en la ERC (King et al., 1992; Bartges, 2012), facilitando así su desarrollo y agravamiento.

Por último, se observó en los estadios avanzados un número significativo de pacientes con baja BCS o caquexia, asociado a que en estos pacientes es frecuente la presencia de hiporexia o anorexia, y gastroenteritis secundarias a la retención de toxinas urémicas, deshidratación y alteraciones bioquímicas como acidosis metabólica, que pueden favorecer la pérdida de la condición corporal (Bartges, 2012). A su vez, se debe considerar que el estado proinflamatorio característico presente en la ERC tiene un rol importante en el desarrollo de hiporexia o anorexia, y caquexia (Akchurin y Kaskel, 2015; Morley et al., 2006; Silverstein, 2009).

Factores de riesgo involucrados en la progresión de la ERC

Las enfermedades concurrentes consideradas FR de inicio de ERC, identificadas en los pacientes en los que se evidenció progresión poseen diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados con la generación de lesión y progresión del daño renal (Pouchelon et al., 2015; Prudic et al., 2018; Yang et al., 2001; Sant'Anna et al., 2019; Vaden y Grauer, 2011).

Dentro de los FR que presentaron cambios en el tiempo, se encontraron diferencias en la concentración sérica de SDMA en los pacientes en estadios tempranos de ERC, asociado a la progresión de la enfermedad evidenciada en estos pacientes -35.7% (10/28)- (Relford et al., 2016). En el caso del hematocrito, la ligera diferencia evidenciada entre los tiempos de estudio en los estadios tempranos no fue considerada clínicamente relevante. Cabe mencionar que en este grupo de pacientes la presencia de patologías concurrentes, como cardiopatías avanzadas y/o enfermedades inflamatorias crónicas, podría haber afectado la eritropoyesis secundariamente a la resistencia a la eritropoyetina a consecuencia de la inflamación crónica sistémica asociada a estas patologías (Rosner et al., 2012;

Akchurin y Kaskel, 2015). En los pacientes en estadios avanzados, el único factor de riesgo asociado a la ERC que presentó diferencias en el tiempo fue el hematocrito; evidenciando no solo la presencia de anemia, sino el agravamiento de ésta con el paso del tiempo en más de la mitad de los pacientes -62.5% (5/8)-. Cabe destacar, que a pesar haber realizado el manejo terapéutico para controlar la anemia y los factores que contribuyen a su desarrollo, como hiperfosfatemia, gastroenteritis urémica, desnutrición calórico-proteica y estados inflamatorios sistémicos (Quimby, 2016), no se alcanzó tal control, pudiendo inferir que en pacientes en estadios avanzados de ERC las intervenciones terapéuticas pueden ser poco eficientes.

Factores de riesgo involucrados en la supervivencia en pacientes con ERC

En el análisis de los FR asociados a la supervivencia, se evidenció un vínculo entre el aumento de los niveles séricos de SDMA y una menor sobrevida. Esto se asocia a que el incremento de la concentración sérica de este analito se correlaciona con una disminución la TFG (Hokamp y Nabity, 2016), por lo tanto, su relación con la supervivencia estriba en el incremento de la severidad de la ERC, y el consiguiente aumento del riesgo de muerte (Parker y Freeman, 2011; O'Neill et al., 2013; Rudinsky et al., 2018). A su vez, el SDMA es una guanidina con potencial de ser una toxina urémica y generar daño celular (Schepers et al., 2014; Mangoni et al., 2016), por favorecer la disminución de la producción de óxido nítrico, y tener un efecto proinflamatorio que estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (Kielstein et al., 2009), pudiendo esto contribuir con menores tiempos de supervivencia.

Otro factor que presentó relación con la disminución de la supervivencia fue la presencia de hiperfosfatemia, similar a lo descrito por otros autores (Boyd et al., 2008; Rudinsky et al., 2018); atribuido a las complicaciones que la hiperfosfatemia supone, como son el hiperparatiroidismo secundario renal y sus consecuencias - osteodistrofia renal, mineralización de tejidos (Foster, 2016) y agravamiento de la anemia (King et al., 1992; Chalhoub et al., 2011)-. La presencia de anemia se asoció con la disminución de la supervivencia, coincidiendo con lo reportado por otros autores (Bartges, 2012; Sato et al., 2018), y se asocia a los efectos nocivos que surgen de la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos y al estrés oxidativo que se da secundariamente a la anemia (Bartges, 2012; Patel y Singh, 2010). La baja BCS también se asoció a con una menor supervivencia, lo que coincide con lo reportado por otros autores (Parker y Freeman, 2011), y se podría asociar al estado inflamatorio, catabólico y oxidativo que se da secundariamente a los estados de caquexia (Morley et al., 2006), relacionados todos con una menor supervivencia (Akchurin y Kaskel, 2015).

Relación entre el patrón electroforético y la magnitud de la proteinuria

En los estadios tempranos fueron identificados PE con diferente grado de severidad -PEG y PEM-, y fue únicamente en esta etapa de la ERC donde se observó la presencia del PEG; pudiendo estos hallazgos encontrarse asociados a la variabilidad de la severidad del daño de la nefrona en estadios tempranos, en donde la magnitud y/o duración de la proteinuria podrían aún no haber afectado la porción tubular de la nefrona, posibilitando una correcta reabsorción de proteínas, evitando la pérdida de proteínas de bajo peso molecular (D'Amico y Bazzi, 2003). Por otro lado, el PEM fue identificado tanto en los estadios tempranos como avanzados, principalmente en estos últimos -87.5%-, indicando la presencia de lesión glomerular y tubular con la consiguiente pérdida de proteínas de alto,

mediano y bajo peso molecular, lo que se ha asociado a la severidad de la lesión y a la posibilidad de progresión de la ERC (Yalçın y Çetin, 2004; Syme et al., 2006).

Al evaluar la progresión del PE durante el periodo de estudio, se pudo observar que en los pacientes en estadios tempranos casi el 60% manifestó agravamiento del PE, a pesar de lograrse la reducción objetiva de la magnitud de la proteinuria. Por lo tanto, podemos considerar que en los estadios tempranos el agravamiento del PE refleja de una mejor manera la severidad de la lesión estructural y funcional existente, en comparación con los cambios de la magnitud del UPC (D'Amico y Bazzi, 2003; Jaturakan et al., 2013; Hokamp et al., 2018). Cabe mencionar, que en el 19.4% (7/36) de los casos estudiados se observó mejoría del PE, solo evidenciándose este evento en pacientes en estadios tempranos que presentaban PEG o PEM. En todos estos casos, por medio del control de las enfermedades concurrentes y manejo terapéutico de la proteinuria, se logró la reducción objetiva de esta y la disminución conjunta de la severidad del PE con el tiempo, asociado a que se habría alcanzado una mejoría de las lesiones estructurales glomerulares secundaria al tratamiento (D'Amico y Bazzi, 2003).

No se evidenció una relación clara entre la progresión de la ERC basada en la disminución de la TFG y el agravamiento del PE, ni entre la reducción de la magnitud de la proteinuria y los cambios en el PE durante el periodo de estudio. A pesar de esto, los cambios en el PE evidenciados durante el tiempo son considerados un reflejo de la severidad del daño a la nefrona (D'Amico y Bazzi, 2003; Jaturakan et al., 2013; Hokamp et al., 2018) y su evaluación conjunta con las variaciones de la magnitud de la proteinuria pueden dar información sobre la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes en estadios tempranos de ERC. En cambio, en pacientes en estadios tardíos y/o que presenten estabilidad del PEM, sería útil valorar las fluctuaciones del UPC para evaluar la respuesta al tratamiento (Vaden y Elliot, 2016), a excepción de los pacientes con glomeruloesclerosis severa -frecuente en fases terminales de la enfermedad-, ya

que esas nefronas no contribuirían de forma significativa con el incremento en la magnitud de la proteinuria (Hokamp et al., 2018), pudiendo subestimar la severidad del daño glomerular y tubular (Lees et al., 2005).

Comparación entre los criterios de estadificación de la ERC IRIS 2017 y 2019

A partir de la comparación de la distribución de los casos estudiados basados en los criterios IRIS 2017 y 2019, se observó principalmente discrepancia en la estadificación en los estadios II y III, además de un ligero incremento en el número de animales en los que se evidenció progresión de la enfermedad (8.3%), asociando estos hallazgos a la ampliación de los rangos de referencia del SDMA y sCr considerados en la actual clasificación, especialmente en el caso del estadio II. Cabe mencionar que la variación en la estadificación generada por la modificación de los criterios no supuso cambios relevantes en el manejo terapéutico de estos pacientes.

Limitantes en el estudio

Las principales limitantes de este estudio se relacionaron al número reducido de casos analizados, asociado a la imposibilidad de incluir una gran cantidad de casos diagnosticados por no alcanzar a completar los 730 días de seguimiento, relacionado a la falta de asistencia a citas por razones personales y económicas de los propietarios. Sin embargo, esta es una situación que frecuentemente sucede en estudio clínicos, pudiendo observar en investigaciones con diseños similares que las poblaciones estudiadas oscilaban entre 14 y 54 casos (Dittmer et al., 2017; Cortadellas et al., 2010; Rudinsky et al., 2018). Otra limitante del estudio fue la falta de uso de terapias de reemplazo de eritropoyetina, que podría haber condicionado la respuesta al tratamiento de la anemia (Fiocchi et al., 2017).

CONCLUSIONES

- En este estudio, se observó una relación entre el diagnóstico temprano de la ERC y el impacto positivo del tratamiento terapéutico de los factores de riesgo. El diagnóstico de ERC basado en el hallazgo persistente de anomalías en marcadores tempranos de la enfermedad, como SDMA y/o proteinuria renal, y el tratamiento terapéutico oportuno de los factores de progresión y complicantes, junto con la identificación de enfermedades concurrentes relacionadas, permitió la estabilización de la ERC, reduciendo la progresión a etapas avanzadas, y favoreciendo tasas de supervivencia más altas.
- Dentro de los factores de riesgo encontrados, referente a los factores de susceptibilidad, la edad avanzada se identificó en la mayoría de los pacientes -80%-. Los factores de inicio de enfermedad identificados fueron enfermedades inflamatorias/infecciosas, historia de procedimientos anestésico-quirúrgicos previos, cardiopatías, neoplasias, endocrinopatías y exposición a fármacos nefrotóxicos. Los factores de progresión, como la proteinuria e hipertensión arterial, no fueron condicionantes de la supervivencia, atribuido al manejo terapéutico realizado; mientras que los factores complicantes, como la anemia, hiperfosfatemia y pérdida de condición corporal, tuvieron un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes.
- Finalmente, los cambios en el patrón electroforético son una herramienta útil para la evaluación de la progresión y severidad de la ERC en los estadios tempranos; sin embargo su utilidad -eficiencia- disminuye en los estadios avanzados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acierno M., Labato M. (2005). Hypertension in renal disease: Diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract* 20(1):23-30. doi:10.1053/j.ctsap.2004.12.004
- Acierno M., Brown S., Coleman A., Jepson R., Papich M., Stepien R., Syme H. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 32(6):1803-1822. doi:10.1111/jvim.15331
- Akchurin O., Kaskel F. (2015). Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 39(1-3):84-92. doi:10.1159/000368940
- Bartges J. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 42(2):669-692. doi:10.1016/j.cvsm.2012.04.008
- Bartlett P., Van Buren J., Bartlett A., Zhou C. (2010). Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. *Vet Med Int* 2010:ID 957570. doi:10.4061/2010/957570
- Bazzi C., Petrini C., Rizza V., Arrigo G., Beltrame A., Amico G. (1997). Characterization of Proteinuria in Primary Glomerulonephritides. SDS-PAGE Patterns: Clinical Significance and Prognostic Value of Low Molecular Weight ("Tubular") Proteins. *Am J Kidney Dis* 29(1):24-35. doi:10.1016/s0272-6386(97)90005-6
- Boyd L., Langston C., Thompson K., Zivin K., Imanishi M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 22(5):1111-1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x

- Braun J., Lefebvre H., Watson A. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Vet Clin Pathol* 32(4):162-179. doi:10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x
- Brown S. (2007). Management of chronic kidney disease. En: Elliot J., Grauer G. BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology. 2 ed., pp. 223-230. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association.
- Chakrabarti S., Syme H., Elliott J. (2012). Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 26(2):275-281. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00874.x
- Chalhoub S., Langston C., Eatroff A. (2011). Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. *J Feline Med Surg* 13(9):629-640. doi:10.1016/j.jfms.2011.07.016
- Cortadellas O., Fernández del Palacio M., Talavera J., Bayón A. (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med* 24(1):73-79. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0415.x
- Cowgill L., Polzin D., Elliott J., Nabity M., Segev G., Grauer G., Brown S., Langston C., Dongen A. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6):995-1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- D'Amico G., Bazzi C. (2003). Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63(3):809-825. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x
- Dittmer K., Perera K., Elder P. (2017). Serum fibroblast growth factor 23 concentrations in dogs with chronic kidney disease. *Res Vet Sci* 114:348-350. doi:10.1016/j.rvsc.2017.06.013

- Elliot D. (2006). Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 36(6):1377-1384. doi:10.1016/j.cvsm.2006.08.011
- Elliot J., White J. (2019). IRIS Staging system - Overview of the IRIS staging system for CKD (revised 2019). Iris-kidney.com. Recuperado 22 octubre, 2019, de http://www.iris-kidney.com/education/staging_system.html
- Fernández del Palacio, M. (2013). CKD Risk factors: risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease (2010, reviewed 2013). Iris-kidney.com. Recuperado 20 enero, 2016, de http://www.iris?kidney.com/education/risk_factors.aspx
- Finco D., Brown S., Brown C., Crowell W., Cooper T., Barsanti J. (1999). Progression of chronic renal disease in the dog. *J Vet Intern Med* 13(6):516-528. doi:10.1111/j.1939-1676.1999.tb02204.x
- Fiocchi E., Cowgill L., Brown D., Markovich J., Tucker S., Labato M., Callan M. (2017). The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Intern Med* 31(2):476-485. doi:10.1111/jvim.14681
- Foster J. (2016). Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6):1131-1149. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.003
- Geddes R., Finch N., Syme H., Elliott J. (2013). The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care* 23(2):122-133. doi:10.1111/vec.12032
- Giraldi M., Paltrinieri S., Scarpa P. (2019). Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 6:1098612X19827597. doi:10.1177/1098612X19827597

- Glickman L., Glickman N., Moore G., Lund E., Lantz G., Pressler B. (2011). Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Prev Vet Med* 99(2-4):193-200. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.01.011
- Grauer G., Greco D., Getzy D., Cowgill L., Vaden S., Chew D., Polzin D., Barsanti J. (2000). Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Intern Med* 14(5):526-533. doi:10.1111/j.1939-1676.2000.tb02271.x
- Grauer G. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 35(3):581-596. doi:10.1016/j.cvsm.2004.12.013
- Grauer, G. (2017). Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs and cats: International Renal Interest Society Recommendations. *Today's Veterinary Practice* p41-53.
- Greene J., Lefebvre S., Wang M., Yang M., Lund E., Polzin D. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *J Am Vet Med Assoc* 244(3):320-327. doi:10.2460/javma.244.3.320
- Hall J., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Melendez L., Jewell D. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 29(3):808-814. doi:10.1111/jvim.12607
- Hall J., MacLeay J., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Schiefelbein H., Paetau-Robinson I., Jewell D. (2016a). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric dogs. *PLoS One* 11(4):e0153653. doi:10.1371/journal.pone.0153653

- Hall J., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Almes K., Jewell D. (2016b). Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 30(3):794-802. doi:10.1111/jvim.13942
- Hall J., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Panickar K., Bobe G., Jewell D. (2016c). Nutritional interventions that slow the age-associated decline in renal function in a canine geriatric model for elderly humans. *J Nutr Health Aging* 20(10):1010-1023. doi:10.1007/s12603-015-0636-3
- Harjes L., Parker V., Dembek K., Young G., Giovaninni L., Kogika M., Chew D. J., Toribio R. (2017). Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 31(3):784-790. doi:10.1111/jvim.14707
- Harley L., Langston C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. *Can Vet J* 53(6):631-638. PMID: 23204582
- Hokamp J., Nabity M. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol* 45(1):28-56. doi:10.1111/vcp.12333
- Hokamp J., Leidy S., Gaynanova I., Cianciolo R., Nabity M. (2018). Correlation of electrophoretic urine protein banding patterns with severity of renal damage in dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol* 47(3):425-434. doi:10.1111/vcp.12648
- Iris-kidney.com. (2017a). IRIS Staging of CKD (modified 2017). Recuperado 13 diciembre, 2017, de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf
- Iris-kidney.com. (2017b). Treatment recommendations for CKD in dogs (2017). Recuperado 13 diciembre, 2017, de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_DOG_Treatment_Recommendations_09May18.pdf

- Iris-kidney.com. (2019a). IRIS Staging of CKD (modified 2019). Recuperado 15 setiembre, 2019, de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf
- Iris-kidney.com. (2019b). Treatment recommendations for CKD in dogs (2019). Recuperado 15 setiembre, 2019, de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS-DOG-Treatment_Recommendations_2019.pdf
- IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, Brown S., Elliott J., Francey T., Polzin D., Vaden S. (2013). Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *J Vet Intern Med* 27 Suppl. 1:S27-43. doi:10.1111/jvim.12230
- Jacob F., Polzin D., Osborne C., Allen T., Kirk C., Lekcharoensuk C., Swanson L. (2002). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 220(8):1163-1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
- Jacob F., Polzin D., Osborne C., Neaton J., Lekcharoensuk C., Allen T., Kirk C. A., Swanson L. (2003). Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 222(3):322-329. doi:10.2460/javma.2003.222.322
- Jacob F., Polzin D., Osborne C., Neaton J., Kirk C., Allen T., Swanson L. (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* 226(3):393-400. doi:10.2460/javma.2005.226.393
- Jaturakan O., Vanichwatanaramlouk M., Kornkaew A., Trisiroj M., Chansaisakorn W., Komolvanich S., Tachampa K., Buranakarl C. (2013). SDS-PAGE Electrophoresis for Urinary Protein Analysis in Dogs with Chronic Kidney Disease and Urinary Tract Infection. *Thai J Vet Med* 43(1):75-83.

- Jepson R. (2016). Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6):1015-1048. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.002
- Kielstein J., Salpeter S., Bode-Boeger S., Cooke J., Fliser D. (2006). Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function - A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 21(9):2446-2451. doi:10.1093/ndt/gfl292
- Kielstein J., Fliser D., Veldink H. (2009). Asymmetric Dimethylarginine and Symmetric Dimethylarginine: Axis of Evil or Useful Alliance? *Semin Dial* 22(4):346-350. doi:10.1111/j.1525-139X.2009.00578.x
- King L., Giger U., Diserens D., Nagode L. (1992). Anemia of Chronic Renal Failure in Dogs. *J Vet Intern Med* 6(5):264-270. doi:10.1111/j.1939-1676.1992.tb00350.x
- King J., Font A., Rousselot J., Ash R., Bonfanti U., Brovida C., Crowe I., Lanore D., Pechereau D., Seewald W., Strehlau G. (2017). Effects of Benazepril on Survival of Dogs with Chronic Kidney Disease: A Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Vet Intern Med* 31(4):1113-1122. doi:10.1111/jvim.14726
- Laemmli U. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227:680-685. doi:10.1038/227680a0
- Lees G., Brown S., Elliott J., Grauer G., Vaden S. (2005). Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med* 19(3):377-385. doi:10.1892/0891-6640(2005)19[377:AAMOP]2.0.CO;2
- Lefebvre H. P. (2011). Renal function testing. En: Bartges, J., Polzin, D. *Nephrology and urology of small animals*. pp. 91-96. New Delhi: Wiley-Blackwell.

- Mangoni A., Zinellu A., Sotgia A., Carru C. (2016). Methylated arginines as biomarkers in renal disease. London, UK: Springer.
- Marynissen S., Willems A., Paepe D., Smets P., Picavet P., Duchateau L., Daminet S. (2017). Proteinuria in Apparently Healthy Elderly Dogs: Persistency and Comparison Between Free Catch and Cystocentesis Urine. *J Vet Intern Med* 31(1):93-101. doi:10.1111/jvim.14635
- Morley J., Thomas D., Wilson M. (2006). Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 83(4):735-743. doi:10.1093/ajcn/83.4.735
- Nability M., Lees G., Boggess M., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Rakitin A., Aguiar J., Relford R. (2015). Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med* 29(4):1036-1044. doi:10.1111/jvim.12835
- Niwa, T. (2012). Uremic toxins. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- O'Neill D., Elliott J., Church D., Mcgreevy P., Thomson P., Brodbelt D. (2013). Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: Prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med* 27(4):814-821. doi:10.1111/jvim.12090
- Patel T., Singh A. (2010). Anemia in chronic kidney disease: new advances. *Heart Failure Clin* 6(3):347-357. doi:10.1016/j.hfc.2010.02.001
- Parker V., Freeman L. (2011). Association between Body Condition and Survival in Dogs with Acquired Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 25(1):1306-1311. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x
- Pelander L., Ljungvall I., Egenvall A., Syme H., Elliott J., Häggström J. (2015). Incidence of and mortality from kidney disease in over 600,000 insured Swedish dogs. *Vet Rec* 176(25):656. doi:10.1136/vr.103059

- Polzin D. (2011a). Chronic kidney disease. En: Bartges, J., Polzin, D. *Nephrology and urology of small animals*. pp. 433-471. New Delhi: Wiley-Blackwell.
- Polzin D. (2011b). Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41(1):15-30. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.004
- Polzin D. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 23(2):205-215. doi:10.1111/vec.12034
- Pouchelon J., Atkins C., Bussadori C., Oyama M., Vaden S., Bonagura J., Chetboul V., Cowgill L., Elliot J., Francey T., Grauer G., Luis Fuentes V., Sydney Moise N., Polzin D., Van Dongen A., Van Israël N. (2015). Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: A veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract* 56(9):537-552. doi:10.1111/jsap.12387
- Prudic R., Saba C., Lourenço B., Bugbee A. (2018). Prevalence of proteinuria in a canine oncology population. *J Small Anim Pract* 59(8):496-500. doi:10.1111/jsap.12840
- Quimby J. (2016). Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6):1163-1181. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.004
- Relford R., Robertson J., Clements C. (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(2):941-960. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.010
- Rosner M., Ronco C., Okusa M. (2012). The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators. *Semin Nephrol* 31(1):70-78. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.11.010

- Ross S., Osborne C., Kirk C., Lowry S., Koehler L., Polzin D. (2006). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 229(6):949-957. doi:10.2460/javma.229.6.949
- Ross S. (2011). Azotemia and uremia. En: Bartges J., Polzin D. *Nephrology and urology of small animals*. pp. 393-399. New Delhi: Wiley-Blackwell.
- Roura X. (2019). CKD Risk factors: Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease (Updated 2019). Recuperado 14 octubre, 2019, de http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html
- Rudinsky A., Harjes L., Byron J., Chew D., Toribio R., Langston C., Parker V. (2018). Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 32(6):1977-1982. doi:10.1111/jvim.15322
- Sánchez-Lozada L., Tapia E., Johnson R., Rodríguez-Iturbe B., Herrera-Acosta J. (2003). Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl* Oct(86):S9-14.
- Sant'Anna R., Vieira A., Oliveira J., Lilenbaum W. (2019). Asymptomatic leptospiral infection is associated with canine chronic kidney disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 62:64-67. doi:10.1016/J.CIMID.2018.11.009
- Sato Y., Fujimoto S., Konta T., Iseki K., Moriyama T., Yamagata K., Tsuruya K., Narita I., Kondo M., Kasahara M., Shibagaki Y., Asahi K., Watanabe T. (2018). Anemia as a risk factor for all-cause mortality: Obscure synergic effect of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 22(2):388-394. doi:10.1007/s10157-017-1468-8
- Schepers E., Speer T., Bode-Böger S., Fliser D., Kielstein J. (2014). Dimethylarginines ADMA and SDMA: The Real Water-Soluble Small Toxins? *Semin Nephrol* 34(2):97-105. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.02.003

- Silvertein D. (2009). Inflammation in chronic kidney disease: Role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 24(8):1445-1452. doi:10.1007/s00467-008-1046-0
- Smets P., Lefebvre H., Kooistra H., Meyer E., Croubels S., Maddens B., Vandenameele S., Saunders J., Daminet S. (2012). Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *Vet J* 192(3):532-534. doi:10.1016/j.tvjl.2011.05.027
- Sosnar M., Kohout P., Růžička M., Vrbasová L. (2003). Retrospective Study of Renal Failure in Dogs and Cats Admitted to University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno during 1999-2001. *Acta Vet Brno* 72:593-598. doi:10.2754/avb200372040593
- Syme H. (2016). CKD Early diagnosis. Iris-kidney.com. Recuperado 11 abril, 2017, de http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html
- Syme H. (2019). CKD Early Diagnosis. Iris-kidney.com. Recuperado 19 octubre, 2019, de http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html
- Syme H., Markwell P., Pfeiffer D., Elliott J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med* 20(3):528-535. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[528:SOCWNO]2.0.CO;2
- Tedla F., Brar A., Browne R., Brown C. (2011). Hypertension in chronic kidney disease: Navigating the evidence. *Int J Hypertens* 2011:132405. doi:10.4061/2011/132405
- Vaden S., Grauer G. (2011). Glomerular disease. En: Bartges J., Polzin D. *Nephrology and urology of small animals*. pp. 538-546. New Delhi: Blackwell.

- Vaden S., Elliott J. (2016). Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6):1115-1130. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.009
- Yalçın A., Çetin M. (2004). Electrophoretic separation of urine proteins of healthy dogs and dogs with nephropathy and detection of some urine proteins of dogs using immunoblotting. *Revue Méd Vét* 155(2):104-112.
- Yang C., Wu M., Pan M. (2001). Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16(issue suppl_5):73-77. doi:10.1093/ndt/16.suppl_5.73
- Zini E., Bonfanti U., Zatelli A. (2004). Diagnostic relevance of qualitative proteinuria evaluated by use of sodium dodecyl sulfate-agarose gel electrophoresis and comparison with renal histologic findings in dogs. *Am J Vet Res* 65(7):964-971. doi:10.2460/ajvr.2004.65.964

ANEXO

Artículo Científico

Título:

Evaluation of chronic kidney disease progression in dogs with therapeutic management of risk factors

Autores:

Sofía Perini-Perera, Javier Del-Ángel-Caraza, Alicia Pamela Pérez-Sánchez, Israel Alejandro Quijano-Hernández, Sergio Recillas-Morales

Revista:

Veterinary Research Communications

Fecha de envío:

26 de Noviembre de 2019

Índices donde se encuentra la revista:

- Thomson Reuters Web of Science (JCR) FI: 0.981 2018
- Scopus

VERC-D-19-00595 - Submission Confirmation

em.verc.0.678a7d.6cf361a2@editorialmanager.com

en nombre de

Veterinary Research Communication <em@editorialmanager.com>

Mar 26/11/2019 02:49 PM

Para: Javier del Angel Caraza <dlangel@uaemex.mx>

Dear Prof. Del-Angel-Caraza,

Thank you for submitting your manuscript, "Evaluation of chronic kidney disease progression in dogs with therapeutic management of risk factors", to Veterinary Research Communications

The submission id is: VERC-D-19-00595

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript.

Your username is: delangel

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/verc/>.

If your manuscript is accepted for publication in Veterinary Research Communications, you may elect to submit it to the Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL: <http://www.springer.com/openchoice>

With kind regards,

The Editorial Office
Veterinary Research Communications

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding.

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/verc/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.