



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS
Y RECURSOS NATURALES

ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Y

SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PERROS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

M.V.Z. Esp. Elsa Macarena García González

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México.

Agosto 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS
Y RECURSOS NATURALES

ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Y

SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PERROS

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS AGROPECUARIAS

Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

M.V.Z. Esp. Elsa Macarena García González

COMITÉ DE TUTORES:

Dr en C. Javier Del Angel Caraza
Dr en C. Israel Alejandro Quijano Hernández
Dr en C. José Simón Martínez Castañeda

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México.

Agosto 2014

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que me brindaron su colaboración para llevar a cabo este trabajo, así como a quienes me han acompañado durante esta etapa de mi vida.

A los doctores Javier Del Angel Caraza, Israel Alejandro Quijano Hernández y José Simón Martínez Castañeda por sus lecciones y experiencias en mi formación como profesionalista y persona.

Al doctor Juan Francisco Sepúlveda Aceves por su valiosa contribución en este trabajo.

Al personal del Hospital Veterinario para Pequeñas Especies UAEMex por su amistad y apoyo.

Dedicatorias

Con todo cariño para esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para darme toda su ayuda.

A mis padres Ignacio García Hernández y Elsa Mayela González Arteaga por su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanas Valeria Alejandra García González y Claudia Mayela García González por siempre estar presentes y brindarme esa fortaleza para seguir adelante.

A mis amigos y familiares que me acompañaron en este camino.

A los pacientes utilizados en este estudio, así como a sus propietarios.

Índice

Lista de abreviaturas.....	1
Tablas	2
Resumen.....	4
Summary.....	6
CAPÍTULO I.....	8
Introducción.....	8
Epidemiología	8
Fisiopatología.....	9
Diagnóstico	12
Estadificación de la ERC.....	15
CAPÍTULO II	38
Justificación.....	38
CAPÍTULO III	39
Objetivo general	39
Objetivos particulares.....	39
CAPÍTULO IV.....	40
Material y método.....	40
CAPÍTULO V.....	45
Resultados	45
CAPÍTULO VI.....	51
Discusión.....	51
CAPÍTULO VII.....	64
Conclusiones.....	64
CAPÍTULO VIII.....	65
Referencias bibliográficas	65
CAPÍTULO IX.....	78
ANEXO: Artículo científico	78

Lista de abreviaturas

<i>CrS</i>	Creatinina sérica
<i>ERC</i>	Enfermedad renal crónica
<i>IRIS</i>	International Renal Interest Society
<i>KDOQI</i>	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
<i>LRA</i>	Lesión renal aguda
<i>PU:CU</i>	Relación proteinuria/creatinuria
<i>TFG</i>	Tasa de filtración glomerular

Tablas

		Página
Tabla 1	Sistema de clasificación de los estadios de la ERC según IRIS 2009.	20
Tabla 2	Sub-clasificación del estadio de la enfermedad con respecto a la proteinuria en el paciente con ERC según IRIS 2009.	21
Tabla 3	Sub-clasificación del estadio de la enfermedad respecto a la hipertensión en el paciente con ERC según Iris 2009.	24
Tabla 4	Distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación de Cortadellas 2009.	47

Tabla 5	Distribución de los factores de riesgo en la población estudiada.	48
Tabla 6	Regresión logística para los factores de riesgo relacionados	50

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es la patología renal más frecuentemente diagnosticada en perros y gatos; esta se define como cualquier anomalía estructural o funcional presente en uno o ambos riñones por al menos tres meses.

Este estudio fue diseñado para determinar la frecuencia de ERC en perros atendidos en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la UAEMex, así como para determinar su distribución en los diferentes estadios de enfermedad y los factores de riesgo asociados en el periodo de enero de 2010 a junio de 2012.

Se utilizaron 288 perros en los cuales se evaluó la historia clínica, se realizó examen físico general, medición de la presión arterial por oscilometría y determinación los valores de creatinina sérica y la relación de proteinuria-creatinuria. Posteriormente se clasificaron de acuerdo a su estadio de enfermedad renal. Se establecieron los factores de riesgo a los que estuvieron expuestos y por medio de χ^2 y regresión logística se determinaron cuales pueden considerarse como factores de riesgo para la enfermedad renal.

Del total de los pacientes evaluados, el 84.72% tuvieron 7 años o más, 14.23% entre 1-5 años y tres menores de 1 año. Las razas presentes con mayor frecuencia fueron poodle, labrador y schnauzer. El diagnóstico de ERC se estableció en 139 pacientes, La mayoría se encontraba en estadios tempranos de la enfermedad.

De igual manera, la mayoría se encontró con rangos de presión arterial normal o con riesgo de daño a órganos diana mínimo o bajo. Los factores de riesgo identificados fueron las cardiopatías, endocrinopatías y enfermedades hepáticas.

De acuerdo a los resultados observados podemos concluir que con la utilización de el protocolo diagnóstico propuesto por la IRIS se identificó una frecuencia de 48.2% de ERC en este centro hospitalario, además de permitir la identificación en estadios tempranos.

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is the renal pathology more often diagnosed in dogs and cats. This is defined as any structural or functional abnormalities present in one or both kidneys for at least three months.

This study was designed to determine the frequency of ERC in dogs seen at the Veterinarian Hospital of Small Species of the UAEMex, as well as to determine their distribution in the different stages of disease and risk factors associated in the period from January 2010 to June 2012.

288 dogs were used in which we evaluated the clinical history, and made general physical examination, measurement of blood pressure by oscillometry and determination the values of serum creatinine and proteinuria-creatinuria relationship. They were then classified according to their stage of kidney disease and established the risk factors to which they were exposed and through 12 X, and logistic regression were determined which can be considered risk factors for kidney disease.

Of the total number of patients evaluated, the 84.72% had 7 years or more, 14.23% between 1-5 years and three less than 1 year. The breeds most frequently presented were labrador, poodle and schnauzer. The diagnosis of ERC was established in 139 patients, most was in the early stages of the disease.

Similarly, most met with normal blood pressure ranges or risk of damage to target organs minimal or low. The risk factors identified were heart disease, endocrinopathies and liver diseases.

According to the observed results we can conclude that the use of the diagnostic protocol proposed by the IRIS identified a frequency of 48.2% of ERC at this hospital, as well as allowing the identification in the early stages.

CAPÍTULO I

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG) baja, o como cualquier anomalía estructural o funcional presente en uno o ambos riñones por al menos tres meses; es la enfermedad renal más frecuente en perros y gatos (Polzin, 2011a; 2011b). Las manifestaciones clínicas en el paciente con ERC son el resultado de la alteración homeostática orgánica debido a la reducción de la función renal por la pérdida irreversible y progresiva de las nefronas funcionales (Polzin, 2010; McGrotty, 2008).

Epidemiología

La ERC es un problema frecuente que causa una considerable morbilidad y mortalidad (Less, 2004). En diferentes estudios desarrollados en los Estados Unidos de América y Europa se ha reportado que la ERC se presenta en el 0.5 al 7.8% de los perros (Bronson, 1982; Sosnar y cols., 2003) y del 1 al 20% de los gatos (Lund y cols., 1999; Watson, 2001; Brown y cols., 2007). Siendo considerada una causa importante de mortalidad en animales de edad avanzada; sin embargo se puede encontrar con una frecuencia variable en los perros y gatos de todas las edades.

En un estudio sobre distribución por edades de los perros con ERC, el 18% de los casos eran menores de 4 años, 17% entre 4 y 7 años, 20% entre 7 y 10 años y el 45% más de 10 años de edad (Polzin y cols., 2010; Brown, 2007). Debido posiblemente a enfermedades hereditarias en las razas predispuestas y a enfermedades infecciosas se presenta en animales menores de 3 años (Lulich y cols., 1992). Otro estudio reporta que el 10% de los perros y el 30% de los gatos diagnosticados con ERC eran mayores a 15 años (Lulich y cols., 1992; Polzin DJ, 2011b).

Fisiopatología

La ERC se caracteriza por una disminución progresiva del número de nefronas. De manera inicial, esta pérdida es causada por una enfermedad renal primaria; las nefronas restantes sufren procesos adaptativos para mantener la función renal estable, sin embargo, estas adaptaciones provocan que continúen dañándose, a pesar de que la enfermedad primaria haya sido controlada (Polzin, 2011b). Esto es conocido como progresión espontánea de la ERC (Harris y Neilson, 2006).

El mecanismo de compensación consiste en la pérdida de resistencia de la arteriola aferente, lo que induce un aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG) de cada nefrona (de forma tal, que en suma, se tenga una TFG adecuada) e hipertrofia, provocando en el glomérulo hipertensión, hiperperfusión e hiperfiltración (Brown y cols., 1995; Maddison y Harriet, 2010).

La hipertrofia del glomérulo ocurre sin que exista hiperplasia de los podocitos que son parte de la membrana basal y constituyen una barrera importante, ya que tienen interdigitaciones que funcionan como filtro, lo cual se traduce en pérdida de la integridad estructural de los mismos, provocando que se formen espacios a través de los cuales se filtra albúmina y otras proteínas, reflejándose un mayor daño glomerular (glomeruloesclerosis) y proteinuria (Polzin, 2011b).

La angiotensina II y la aldosterona también juegan un papel importante. Se ha observado que la angiotensina II provoca vasoconstricción de las arteriolas eferentes (hipertensión capilar) y proteinuria; por su parte, la aldosterona incrementa la resistencia de los vasos renales y la presión de los capilares glomerulares, además se ha demostrado que aumenta la respuesta a moléculas inflamatorias, genera especies reactivas de oxígeno y sensibiliza los receptores de angiotensina II (Harris y Neilson, 2006).

La proteinuria resultante promueve la lesión renal, ya que induce toxicidad mesangial, hiperplasia y sobrecarga tubular, toxicidad por proteínas específicas (transferrinas/hierro) y la inducción de proteínas inflamatorias (Polzin, 2011b).

Como resultado final se tienen daños estructurales por depósitos hialinos, acumulación de matriz celular, microaneurismas y trombosis (Rennke y Denker, 2007).

La progresión espontánea de la ERC en modelos de roedores se caracteriza por azotemia progresiva, proteinuria, hipertensión arterial sistémica y eventualmente, muerte por uremia. Las lesiones renales observadas en este proceso incluyen glomeruloesclerosis segmental focal y lesiones tubulares tubulointercitiales, incluyendo dilatación e inflamación tubular y fibrosis (Hostetter y cols. 2001). Los resultados de varios estudios sugieren que estos hallazgos pueden ser aplicados en perros y gatos (Polzin y cols, 1988). En el paciente, la presentación clínica del curso de la ERC incluye: la exposición a factores de riesgo, daño renal y TFG disminuida, falla renal y, finalmente, muerte (Stevens y Levey, 2005).

Diagnóstico

Históricamente, la enfermedad renal en curso es poco frecuente diagnosticarla en los pacientes, si no hasta que las condiciones han avanzado cerca de un estadio final y ha llegado a desarrollar un cuadro urémico.

Las manifestaciones clínicas de la ERC se observan hasta que se ha perdido más del 80% a 85% de la función renal, esto dificulta su reconocimiento en estadios tempranos (Grauer, 2005; McGrotty, 2008).

El diagnóstico de la ERC se obtiene a través de la anamnesis, el examen físico general, perfil bioquímico sérico, hemograma, análisis de orina, estudios de imagen e histopatología (Elliot y Watson, 2008; Maddison y Harriet, 2010).

Dentro de la anamnesis se busca la exposición a factores de riesgo, los cuales son condiciones que ponen al paciente una probabilidad mayor de desarrollar la ERC y pueden ser factores de susceptibilidad, desencadenantes y de progresión (Fernández-del Palacio MJ, 2007).

Los primeros signos clínicos que los propietarios pueden notar en su mascota con ERC son poliuria, polidipsia, pérdida progresiva de peso, disminución de la masa muscular, pelo hirsuto, disminución del apetito y apetito selectivo. (Polzin, 2010; 2011b; McGrotty, 2008).

A medida que la ERC avanza, se comienza a desarrollar un síndrome tóxico polisistémico, conocido como “uremia” caracterizado por la retención de metabolitos, cambios en el volumen y composición de líquidos corporales; y exceso o deficiencia de ciertas hormonas (Polzin, 2011b).

La mayoría de los signos clínicos de la uremia se relacionan con el tracto digestivo (hiporexia, apetito selectivo, estomatitis, aliento urémico, vómito, hematemesis, diarrea, melena o hematoquecia); otros signos que se pueden observar son: hipotermia, letargo, debilidad, temblores musculares, pericarditis o neumonitis urémica, hipertensión, neuropatías, comportamiento inusual, diátesis hemorrágica, riñones de tamaño reducido y osteodistrofia renal; además de los ya antes mencionados (Polzin, 2011a; 2011b).

Los marcadores en los estudios de laboratorio de daño renal incluyen: azotemia de origen renal, hiperfosfatemia, hipercalemia o hipocalcemia, acidosis metabólica, hipoalbuminemia, proteinuria, cilindruuria, hematuria renal (Grauer, 2005).

En los estudios de imagen se pueden observar riñones pequeños y con tejido fibroso; en las etapas tempranas se pueden observar más grandes, debido a mecanismos compensatorios y en ocasiones cambios óseos asociados a osteodistrofia renal (Polzin, 2010; McGrotty, 2008), en animales jóvenes.

Es importante diferenciar la ERC de la lesión renal aguda (LRA). De manera inicial, esta diferenciación se basa en la historia clínica: exposición a factores de riesgo y la aparición súbita de signos en la LRA. Normalmente en la LRA encontramos los valores del hematocrito dentro de los rangos normales de referencia, el tamaño de los riñones de normal a aumentado, manto piloso sano y en la anamnesis cambios en el consumo de agua y alimento recientes. En la ERC la presencia de azotemia, anemia no regenerativa, pérdida de peso, hiporexia, poliuria, polidipsia y aliento urémico están presentes por un periodo de al menos 3 meses; otros hallazgos son signos clínicos

moderados a pesar de la presencia de azotemia, evidencia de cambios crónicos renales en estudios de imagenología (disminución del tamaño de uno o ambos riñones, cambios asociados a osteodistrofia renal) o de histopatología (cambios estructurales) (Polzin, 2011a).

Estadificación de la ERC

Una vez que se ha confirmado la enfermedad renal crónica, se debe establecer el estadio de enfermedad en el que se encuentra el paciente, con la finalidad de pronóstico y elección del tratamiento adecuado en base a los lineamientos establecidos (Roudebush y cols 2009).

En medicina humana en el año 2002, la National kidney fundation a través del Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) propuso una definición y una clasificación de la ERC, con el objetivo de unificar criterios, para facilitar el diagnóstico de la enfermedad independientemente de la causa que la originó. La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por una TFG baja o como presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses; y clasifica esta enfermedad dependiendo del valor de la TFG a partir de la depuración de la creatinina, expresada en $\text{ml/m}/1.73\text{m}^2$; clasificando la enfermedad en cinco estadios (KDOQI, 2002).

Recientemente un sistema de estandarización en el diagnóstico y clasificación de la ERC en Medicina Veterinaria fue propuesto por la International Renal Interest Society (IRIS) siendo desarrollado con el propósito de mejorar las comunicaciones en torno a la ERC a través de un diagnóstico y manejo terapéutico apropiados para los pacientes en sus diferentes estadios de evolución de la enfermedad (IRIS, 2009). A diferencia del utilizado en humanos este sistema utiliza la concentración de creatinina sérica (**CrS**) que es considerada como el mejor indicador de la TFG disponible en la práctica clínica veterinaria actualmente; y solo clasifica la enfermedad en cuatro estadios en base a la TFG que tiene el paciente (Tabla 1). Siendo útil subclasificar a cada estadio según la proteinuria (Tabla 2) y la presión arterial sistémica (Tabla 3) (IRIS 2009; Elliot y Watson, 2008; Polzin, 2011a).

En la orina de perros sanos es normal encontrar pequeñas cantidades de proteína (Delmar 1995, Less y cols 2005). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la detección de proteína en orina en mayores cantidades puede funcionar como marcador de la enfermedad renal u otras patologías (Zatelli 2010).

De manera normal, el colágeno, los glucosaminoglicanos y la matriz celular presentes en la membrana basal del capilar glomerular impiden el paso de la mayoría de las proteínas plasmáticas; las proteínas con un peso molecular menor al de la albúmina (69 kD) o con carga negativas, pasan libremente. El filtrado glomerular presenta una concentración proteica de 2-3 mg/dL. Posteriormente, en el túbulo proximal las células epiteliales reabsorben casi por completo las proteínas de bajo peso molecular o cargadas positivamente; de esta manera, la orina contiene menos de 1mg/dL de proteína (Grauer 2011). El término proteinuria se utiliza cuando la concentración de proteína en orina es mayor a 1 mg/dL (Delmar 1995). La microproteinuria se refiere a valores de concentración de proteína en orina entre 1 y 30 mg/dL (Grauer 2011).

La proteinuria se puede deber a un aumento de la excreción por el glomérulo, sobrepasando la capacidad de reabsorción del túbulo o por inhabilidad del mismo para reabsorber las proteínas secretadas de manera normal por el glomérulo (Delmar, 1995). El origen puede ser fisiológico o patológico. La proteinuria fisiológica suele ser transitoria y está relacionada con convulsiones, fiebre, exposición a temperaturas altas y estrés (McCaw y cols 1985).

La proteinuria patológica puede deberse a hipertensión, diabetes mellitus, tumores, pacientes con enfermedades inflamatoria en estado crítico, disproteinemias y enfermedad renal, entre otros (Grauer 2011). Es importante considerar que el alto contenido proteico en el filtrado glomerular puede ser tóxico para las células epiteliales del túbulo, lo que puede llevar a inflamación intersticial, fibrosis y muerte celular de las nefronas, provocando enfermedad renal y/o la progresión de la misma (Eddy 2001).

Para determinar si la proteinuria es persistente o transitoria, se recomienda realizar dos a tres mediciones, con un espacio de siete a diez días entre una y otra (Grauer 2011).

Usualmente, la medición de proteína en orina se puede llevar a cabo por medio de tiras reactivas y de la prueba con Ácido Sulfosalicílico. Sin embargo, estas pruebas presentan desventajas, ya que pueden dar resultados falsos, en el caso de las tiras reactivas debido a que el límite inferior de detección es de 30 mg/dL; y por su parte, la prueba con Ácido Sulfosalicílico, por interacción con drogas (penicilinas, cefalosporinas, sulfaxoles) u otros agentes (contrastos radiográficos, timol) presentes en la orina (Lyon y cols 2010).

Otro método para la cuantificación de la concentración de proteína en orina es la determinación de la relación proteinuria:creatinuria (PU:CU), es más sensible a la albúmina y los estudios han demostrado que puede ser representativa de la excreción de proteína en 24 horas (Stockham 2008).

De acuerdo a estudios realizados, en perros, una relación PU:CU menor o igual a 0.2 se puede considerar como normal de un paciente no proteinúrico, entre 0.21 a 0.49 como proteinúricos limítrofes (sospechosos) y > 0.5 como proteinúricos verdaderos (Grauer 2011, Less y col 2005) (Tabla 2).

Tabla 1: Sistema de clasificación de los estadios de la ERC según IRIS 2009.

Estadio (% de función renal residual)*	Creatinina plasmática µmol/l (mg/dl)		Características de la fase
	Perros	Gatos	
1 (100 a 67%)	<125 (<1.4)	<140 (<1.6)	<i>Sin azotemia</i> , los pacientes generalmente solo presentan poliuria polidipsia.
2 (33%)	125 a 179 (1.4 a 2.0)	140 a 249 (1.6 a 2.8)	<i>Azotemia renal leve</i> , los pacientes en ocasiones presentan pérdida de peso, apetito selectivo. Sin embargo pueden presentar signos debido a pielonefritis aguda o nefrolitiasis o en algunos casos se pueden presentar signos relacionados a proteinuria severa o hipertensión sistémica.
3 (25%)	180 a 439 (2.1 a 5.0)	250 a 439 (2.9 a 5.0)	<i>Azotemia renal moderada</i> , los pacientes en esta fase pueden tener signos clínicos relacionados a la pérdida de función renal
4 (<10%)	>440 (>5.0)	>440 (>5.0)	<i>Azotemia renal grave</i> , esta fase también denominada <i>insuficiencia renal crónica</i> con frecuencia se asocia a signos clínicos de uremia que surgen como consecuencia de la pérdida de la función renal.

* Los porcentajes la función renal residual son solo estimaciones conceptuales.

Tabla 2. Sub-clasificación del estadio de la enfermedad con respecto a la proteinuria en el paciente con ERC según IRIS 2009

<u>Relación proteinuria:creatinuria</u>		Clasificación
<u>Perros</u>	<u>Gatos</u>	
<0.2	<0.2	No proteinúrico
0.2 a 0.5	0.2 a 0.4	Proteinuria al límite
>0.5	>0.4	Proteinúrico

En los últimos años, la determinación de la concentración de las proteínas excretadas en orina (proteinuria) ha tomado importancia en la práctica de medicina en perros, ya que se utiliza como un marcador en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades, tales como: la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus e hipertensión, entre otras (Grauer 2009).

Para un funcionamiento adecuado del organismo es necesario que la presión arterial se mantenga dentro de rangos específicos, los mecanismos encargados de este equilibrio incluyen entre otros a los reflejos barorreceptores y quimorreceptores, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las catecolaminas. (Egner y cols. 2007)

Se han realizado diferentes estudios para definir el rango normal de referencia para la presión sanguínea en el perro, sin embargo se ha observado que los valores obtenidos pueden variar tanto por el método de medición como por la raza y talla del paciente (Bodey y Michell, 1996). De acuerdo a la IRIS se considera como normal una presión arterial sistólica de 120 mmHg (IRIS 2009).

La hipertensión arterial se define como una presión arterial que se mantiene por encima de los valores de referencia (Brown y cols., 2007). De acuerdo al origen de la hipertensión, esta se puede clasificar como “hipertensión por efecto de bata blanca” la cual está asociada a estrés y mediada por el sistema nervioso autónomo; hipertensión secundaria, cuando se encuentra como consecuencia de alguna enfermedad subyacente (enfermedad renal crónica, cardiopatías, endocrinopatías, obesidad) y la hipertensión primaria o idiopática, en la cual no se puede encontrar otra causa aparente (Brown y cols., 2007b).

Se ha observado que la ERC y la hipertensión están altamente relacionadas, ya que los elementos fisiopatológicos que se han propuesto como causantes de la hipertensión en pacientes con ERC juegan un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión primaria, y viceversa (Syme, 2011).

Los principales mecanismos por los cuales se presenta hipertensión en pacientes con ERC incluyen: disminución de la capacidad del riñón para llevar a cabo la natriuresis (Koomans y cols. 1982), activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consecuente retención de sodio (Greene EL, 1996) y activación del sistema nervioso simpático mediada por los nervios aferentes somáticos renales, la cual resulta en retención de sodio, estimulación de la renina y disminución de la función renal (Schlaich y cols., 2009).

De acuerdo al potencial para que la hipertensión pueda causar lesión en órganos diana (riñón, ojos, cerebro y corazón), esta se puede clasificar en riesgo mínimo (130 – 149 mmHg), bajo (150 – 159 mmHg), moderado (160 – 179 mmHg) y alto (\geq 180 mmHg) (IRIS, 2009), tomando como referencia la presión sistólica (Tabla 3).

Tabla 3. Sub-clasificación del estadio de la enfermedad respecto a la hipertensión en el paciente con ERC según Iris 2009

<u>Presión arterial sistólica</u>		Clasificación
(mmHg)		
<u>Perros</u>	<u>Gatos</u>	
<140	<140	Normotenso
140 a 160	140 a 160	Hipertenso
<160	<160	
Sin evidencia de daños orgánicos		No complicada
Evidencia de daños orgánicos		Complicada
No se midió la presión arterial		Presión arterial no determinada

Factores de Riesgo

Un factor de riesgo se define como cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (OMS, 2014). Los estudios epidemiológicos han demostrado una mayor frecuencia de la ERC en poblaciones con ciertas características clínicas y demográficas, esto sugiere que existen factores de riesgo para la ERC, los cuales se pueden clasificar en tres grupos (Fernández-del Palacio, 2007):

❖ Factores de susceptibilidad:

- Especie: la incidencia en gatos fue de 1.6% en comparación con la de perros de 0.9% (Fernández-del Palacio, 2007).
- Predisposición racial a enfermedades renales familiares (Less, 2007).
- La ERC es más frecuente en pacientes de edad avanzada (White y cols., 2006).
- Condiciones ambientales en las que viva el paciente que favorecen la exposición a ciertos químicos, agentes infecciosos, etc. (Fernández-del Palacio, 2007).

❖ Factores desencadenantes:

- Enfermedades glomerulares en perros que pueden ser primarias o secundarias en asociación con otras enfermedades (Vaden, 2005; Grauer, 2007).
- Otros padecimientos clínicos: secuela de lesión renal aguda, infecciones del tracto urinario caudal, urolitiasis, obstrucciones del tracto urinario, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, etc. (Fernández-del Palacio, 2007).
- Fármacos: aminoglucósidos, sulfonamidas, polimixina B, anfotericina, quimioterapéuticos (Fernández-del Palacio, 2007).

❖ Factores de progresión:

- Hipertensión, proteinuria elevada, diabetes mellitus no controlada (Fernández-del Palacio, 2007).

Procesos inflamatorios crónicos

La evidencia epidemiológica demuestra que la inflamación sistémica crónica contribuye a la lesión endotelial y arterosclerosis (Mehta, 1998; Herzberg, 2001; Libby, 2002).

Las enfermedades subyacentes por sí solas pueden resultar en un proceso inflamatorio crónico, como en el caso de enfermedades autoinmunes y la amiloidosis sistémica. Además, la alta incidencia de comorbilidad con condiciones como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y edad avanzada en pacientes con enfermedad renal crónica, refuerza el desarrollo de un estado inflamatorio (Filiopoulos, 2009).

En un estudio realizado en el 2012, se identificaron zonas positivas a COX-2 en distintos sitios de la mácula densa de riñones de perros diagnosticados con ERC, aunque no se encontró correlación entre la cantidad de sitios COX-2 positivos y la severidad de la enfermedad (Yabuki, 2012).

Desde los estadios tempranos de enfermedad renal crónica se ha documentado ampliamente un estado de inflamación crónica y se observa de manera más pronunciada en pacientes con enfermedad renal avanzada. En conjunto con el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, la inflamación contribuye de manera importante en el desarrollo y progresión de arterosclerosis (Locatelli y cols., 2003). También se han asociado enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, con la enfermedad renal crónica (Levey, 2003).

Neoplasias

La nefropatía membranosa es la glomerulopatía más asociada con tumores sólidos, sin embargo, también se han reportado glomerulonefritis membranoproliferativas, glomerulonefritis extracapilar y nefropatía ligada a IgA (Ronco, 1999; Birkeland y Storm, 2003).

En un estudio, el 92% de las biopsias renales de pacientes con cáncer asociado a nefropatía membranosa, tuvo más de 8 tipos de células inflamatorias en el glomérulo, en comparación con 25% de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

Ronco, demostró claramente que a pesar de que no se tiene esclarecida la relación entre los tumores sólidos y las glomerulopatías, se puede demostrar una vinculación molecular para el desarrollo de anomalías linfoplasmáticas (Ronco, 1999).

De manera frecuente, los pacientes con cáncer tienen comorbilidades preexistentes u otros factores de riesgo que incrementan la posibilidad de daño renal previo a la administración de terapias nefrotóxicas. La edad del paciente, enfermedad renal preexistente y comorbilidades crónicas (diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca) contribuyen al riesgo de padecer enfermedad renal crónica (KDOQI, 2002).

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo de enfermedades que comprometen de manera indirecta la función renal al causar imbalance electrolítico, secreción ectópica de hormonas o deposición de complejos antígeno-anticuerpo en el glomérulo, algunas veces al mismo tiempo (Cameron, 1998).

Dentro de los síndromes paraneoplásicos que afectan la función renal tubular encontramos: hipercalcemia por malignidad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, síndrome de lisis de tumor por deposición de cristales de ácido úrico (Filgueria y cols., 2010; Thariat y cols., 2012; Bacchetta y cols., 2009).

Dentro de las glomerulopatías paraneoplásicas encontramos la nefropatía membranosa, enfermedad con cambios mínimos, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y segmental, glomerulopatía membranoproliferativa, glomerulonefritis rápidamente progresiva y la microangiopatía trombocítica.

El mecanismo fisiopatológico de estas patologías no está del todo esclarecido, sin embargo, se cree que la nefropatía membranosa se desencadena a partir de una reacción inmune intensa y se caracteriza por depósitos subepiteliales de complejos inmunes (Filgueria, 2010).

Las glomerulopatías paraneoplásicas se pueden desarrollar por diferentes caminos: el inmuológico (especialmente la alteración de las células T), el vascular (incluyendo la proliferación vascular y la alteración de la permeabilidad glomerular mediada por el factor de crecimiento vascular y su receptor), el de anticuerpos (con la presencia de anticuerpos contra antígenos glomerulares), y el de depósitos (con la deposición de antígenos cancerígenos en el glomérulo). Debido a la ausencia de modelos experimentales, parece que la fisiopatología de las glomerulopatías paraneoplásicas no pueden ser claramente demostrada (Bacchetta y cols., 2009).

Cardiopatías

En humanos se conocen otras enfermedades de origen no renal, como algunas enfermedades cardiovasculares que producen inflamación sistémica y dislipidemias y se han asociado como factores de riesgo para la enfermedad renal crónica en estudios epidemiológicos (Weiner y col 2004).

La fisiopatología de la disfunción renal en las enfermedades cardiovasculares es multifactorial y se asocia con hipoperfusión renal, arterioesclerosis e inflamación endotelial, y activación neurohormonal (Ljungman y cols., 1990; Stam y cols. 2003; Zoccali y cols., 2003).

Fármacos nefrotóxicos

Existen varios fármacos que se han declarado como nefrotóxicos, entre estos podemos encontrar antibióticos (como los aminoglucósidos y sulfonamidas) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's). Los aminoglucósidos causan daño renal al concentrarse en la corteza renal y túbulo proximal, donde alteran los mecanismos normales lisosomales.

Dentro del espectro nefrotóxico de las sulfonamidas se encuentran: nefritis intersticial aguda, arteritis necrosante, anemia hemolítica, Cristaluria que causa daño tubular.

La ERC asociada a consumo prolongado de AINE's se da por una nefritis intersticial crónica con esclerosis capilar de los vasos renales, seguida de necrosis y calcificación, está mediada por isquemia medular inducida por los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas sobre la vasa recta (Singh y cols., 2003;. Papich y cols., 2008).

Cirugías previas

Fisiopatológicamente, las lesiones renales perianestésicas se pueden desarrollar por isquemia tubular debido a disminución del flujo sanguíneo renal por fármacos que alteran la distribución sanguínea intrarrenal y/o a enfermedades preexistentes que provocan anomalías hemodinámicas, trombosis renales, embolismos renales, nefrotoxinas, hemólisis y agentes nefrotóxicos utilizados antes, durante o después de la anestesia (Aronson, 1998; Ackland, 2011; Strom, 2011).

Endocrinopatías (Diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo, hipotiroidismo)

En un paciente diagnosticado con diabetes mellitus se pueden encontrar diferentes mecanismos que pueden afectar la función renal, incluida la hiperglucemia que lleva a vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular generalizada (Bloom y col., 2013); la proteinuria debida al incremento de la tasa de filtración glomerular y nefrosclerosis diabética e hipertensiva (Chaiken, 1998; Stehouwer, 2004); y vasodilatación, inflamación y estrés oxidativo, sugiriendo un vínculo entre las anomalías vasculares y metabólicas (Coresh, 2003).

El exceso de glucocorticoides tiene muchos efectos detrimentales en la función renal, pero el hecho de si los perros con síndrome de Cushing están en riesgo de padecer ERC no está del todo definido y necesita investigaciones más profundas. Se ha observado que los pacientes con Cushing tienen un aumento de la tasa de filtración glomerular, aumento de excreción de proteína en orina, hipertensión y activación de factores de inflamación a nivel glomerular, todos siendo factores de riesgo para la ERC (Smets y cols., 2010).

En diversos estudios se ha documentado la presencia de glomeruloesclerosis, la existencia de una relación entre la presión sanguínea y la severidad de proteinuria, glomerulonefritis y amiloidosis en perros con síndrome de Cushing (Ortega y cols., 1996; Walters y cols., 1997; Schellenberg y cols., 2008).

Los marcadores glomerulares (relación proteinuria creatinuria, albúmina urinaria e inmunoglobulinas urinarias) y los marcadores tubulares (proteína urinaria unida a retinol y N-acetil- β -D-glucosaminidasa urinaria) se encontraron significativamente elevados en perros con síndrome de Cushing, en comparación con perros controles, lo que indica una disfunción glomerular y tubular (Smets y cols., 2009).

El estado tiroideo influye en la función renal indirectamente al afectar el sistema circulatorio por su influencia en el flujo sanguíneo renal, y directamente al afectar la función glomerular, la capacidad excretora y de absorción tubular, las bombas de electrolitos y la estructura del riñón (den Hollander y cols., 2005).

La disminución del flujo sanguíneo renal en el hipotiroidismo se debe a una reducción en el gasto cardíaco como consecuencia de bradicardia, disminución del llenado ventricular y de la contractibilidad cardíaca (Diekman y cols., 2001).

La disminución de la tasa de filtración glomerular en el hipotiroidismo se debe a varios factores: disminución del gasto cardiaco y volumen circulante, por disminución del parénquima glomerular y vasoconstricción preglomerular (Zimmerman y cols., 1988).

Enfermedades infecciosas

El daño glomerular desarrollado en las enfermedades infecciosas se puede deber a la respuesta inflamatoria sistémica resultante, así como por daño directo a la membrana glomerular provocado por la interacción entre esta y los compuestos antígeno-anticuerpo (Ardalan, 2011; Greene, 2006).

Hepatopatías

La explicación más convincente sobre la relación entre las hepatopatías y la ERC es que comparten factores de riesgo cardio-metabólicos similares. Las hepatopatías no sólo pueden ser marcadores de enfermedad renal, sino que pueden contribuir a su patogénesis, posiblemente a través de la liberación sistémica de mediadores de

inflamación del hígado inflamado o esteatótico, o mediante la contribución de la hepatopatía misma para la resistencia a la insulina y para las dislipidemias aterogénicas (Targher y cols., 2011).

El mecanismo detrás del síndrome heptaorrenal no está completamente definido, pero puede incluir factores vasodilatadores y vasoconstrictores que afectan el flujo sanguíneo renal. Se proponen cuatro caminos: 1) vasodilatación arterial periférica con circulación hiperdinámica y la subsecuente vasoconstricción renal, 2) estimulación del sistema nervioso simpático renal, 3) anomalías en la función cardíaca que contribuye a la hipoperfusión renal, y 4) la acción de diferentes citocinas y mediadores vasoactivos en la circulación renal y otros lechos vasculares (Wadei y cols., 2006).

Existe evidencia considerable de que la insuficiencia renal en pacientes con cirrosis se debe a disturbios circulatorios, principalmente, a una reducción de la resistencia vascular sistémica debida a una vasodilatación arterial primaria en la circulación esplénica, desencadenada por hipertensión portal. En los estadios avanzados de enfermedad hepática se activan los sistemas renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y la hormona antidiurética para mantener la presión arterial sistémica, sin embargo, tienen efectos sobre la función renal a largo plazo, particularmente en la

retención de sodio y agua, que puede terminar en ascitis y edema, así como en falla renal por vasoconstricción intrarrenal e hipoperfusión. La traslocación bacteriana provoca una respuesta inflamatoria, con producción de citocinas proinflamatorias, que pueden predisponer a falla renal (Ginés y cols., 2009; Nadim y cols., 2012).

Enfermedades del tracto urinario caudal

Las patologías que se presentan en el tracto urinario caudal de los perros y los gatos se pueden relacionar con la ERC de diferentes maneras, por ejemplo, en el caso de las infecciones del tracto urinario las células sufren cambios tóxicos provocados por el pH alcalino urinario y la liberación de iones amonio (Vupputuri S 2004). Por parte de las infecciones del tracto urinario, estas se han asociado con el desarrollo de pielonefritis (Saucier, 2010).

La ERC asociada a los cálculos urinarios se da debido a una nefropatía obstructiva, que desemboca un aumento de la presión uretral, y esto se transmite al espacio de la cápsula de Bowman, lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular provocando azotemia e hiperfosfatemia, inicialmente causan un daño renal leve pero gradualmente evolucionar a un mayor grado de lesión (Bartges, 2011).

CAPÍTULO II

Justificación

El uso de protocolos diagnósticos actuales de consenso internacional permite el diagnóstico integral de la ERC en los perros y estadificar la enfermedad de acuerdo a su etapa de evolución.

En la clínica diaria se observan diferentes factores de riesgo para la enfermedad renal crónica, encontrando entre estos a los procesos inflamatorios crónicos, neoplasias, cardiopatías, fármacos nefrotóxicos, cirugías previas, endocrinopatías, enfermedades infecciosas, hepatopatía, enfermedades del tracto urinario.

En los estudios epidemiológicos analizados se observan francas discrepancias en la frecuencia de la ERC en las poblaciones relacionadas a sus factores de riesgo que pueden estar influenciadas por diferencias culturales y geográficas. En nuestro conocimiento, en México, se desconoce la morbilidad de la enfermedad renal crónica en los perros y la relación epidemiológica de sus factores de riesgo asociados.

CAPÍTULO III

Objetivo general

Determinar la morbilidad de enfermedad renal crónica y su relación epidemiológica con los factores de riesgo asociados en perros domiciliados remitidos al HVPE-FMVZ-UAEM en los años 2010-2012.

Objetivos particulares

- 1) Determinar la frecuencia de la enfermedad renal crónica en los perros atendidos en nuestro centro hospitalario.
- 2) Determinar la frecuencia de los diferentes estadios de ERC de acuerdo la clasificación propuesta por Cortadellas 2009.
- 3) Determinar los factores de riesgo asociados a la enfermedad renal crónica en perros.

CAPÍTULO IV

Material y método

Tipo de estudio: Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo prospectivo.

Periodo de estudio: Enero de 2010-Junio 2012.

Universo de trabajo: El presente trabajo se realizó en el Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México, en la ciudad de Toluca, Estado de México, México. La ciudad de Toluca (Latitud $19^{\circ}37'32''\text{N}$ y longitud de $99^{\circ}39'14''\text{W}$ longitud con una altitud de 2640 metros sobre el nivel del mar), que cuenta con un clima subtropical con una época de lluvia en verano de Junio a Septiembre (INEGI 1999). Debido a sus características climáticas no es considerada un área endémica para las enfermedades transmitidas por vectores como erlichiosis, dirofilariasis ó tripanosomiasis (Quijano y cols 2012).

Criterios de inclusión: La población de estudio fueron perros domiciliados remitidos a consulta en la sección de medicina interna del HVPE-FMVZ-UAEM, con un diagnóstico de ERC.

Se consideraron para el estudio de forma rutinaria los pacientes mayores de 6 años clínicamente sanos y de razas predispuestas a la enfermedad renal familiar entre 1 y 3 años; o bien, animales con signos clínicos relacionados a ERC de cualquier edad, con la previa autorización del propietario en todos los casos.

Criterios de exclusión: los animales que presentaban historia o signos clínicos compatibles con lesión nefrítica de origen prerrenal o postrenal fueron excluidos del estudio.

Se tomó la historia clínica, se llevó a cabo el examen físico general y se tomaron muestras para estudios de laboratorio.

Protocolo diagnóstico:

Las muestras de sangre necesarias para perfil bioquímico se obtuvieron de la vena yugular con un ayuno previo de 12 hrs; una vez coaguladas, se centrifugaron durante 5 minutos a 5000 rpm. Las muestras de orina se obtuvieron por cistocentesis con los pacientes estables y sin evidencia de deshidratación, estas se centrifugaron por 3 minutos a 1500 rpm.

La determinación de los valores de creatinina sérica, fósforo sérico, proteína urinaria, creatinina urinaria, albúmina urinaria se llevaron a cabo en un equipo para química clínica Biosystem BTS 330, por medio de los siguientes análisis y métodos (basados en las especificaciones del fabricante):

- Creatinina sérica: análisis cinético por método colorimétrico.
- Proteína (urinaria): análisis de punto final por método biuret modificado.
- Creatinina urinaria:
- Albumina en orina: análisis de punto final por reacción con verde de bromocresol.

Se estableció la densidad urinaria y la proteína en orina por medio de refractómetro de luz y por tiras reactivas por medio de método colorimétrico respectivamente.

La determinación de la presión arterial se realizó con un monitor oscilométrico no invasivo en base a los protocolos establecidos (Brown y cols., 2007b).

La relación proteinuria:creatinuria se obtuvo por métodos aritméticos.

Los animales con ERC fueron clasificados con base en las recomendaciones de la IRIS a partir de los niveles de creatinina sérica, la relación proteinuria:creatinuria y el riesgo de sufrir daños a órganos diana por hipertensión (IRIS 2009; Elliot y Watson, 2008; Polzin, 2011a).

Una vez que se obtuvieron todos los datos de cada paciente, se construyó una base de datos en la cual se capturaron: edad, sexo, raza, historial clínico (factores de riesgo), hallazgos al examen físico general, creatinina sérica, fósforo sérico, densidad urinaria, proteína urinaria, creatinina urinaria, albúmina en orina, relación proteinuria:creatinuria, presión sistólica y presión diastólica.

Análisis estadístico:

Una vez concluida nuestra base de datos, se llevaron a cabo análisis descriptivos, así como inferenciales utilizando χ^2 y regresión logística, esto con el fin de determinar riesgos y la relación entre estos.

El análisis de datos se llevará a cabo con el software estadístico del programa SSPS Statics para Windows versión 17.0.

La descripción de la población se representa por medio de tablas y gráficas de frecuencia y porcentaje.

CAPÍTULO V

Resultados

Se estudiaron un total de 288 perros, de los cuales 150 (52.08%) fueron hembras y 138 (47.91%) machos. se presentaron perros desde los 8 meses a 17 años, con una mediana de 9 años, tres animales fueron < 1 año (1.04%), 41 >1 a 5 años (14.23%) y > 6 años 244 (84.72%).

Se presentaron un total de 40 diferentes razas, siendo los más frecuentes los poodle con 62 (21.52%) ejemplares, labrador con 38 (13.19%), schnauzer con 36 (12.50%), cocker spaniel con 26 (9.02%), golden retriever con 18 (6.25%) y chihuahueño con 12 (4.16%), además de los mestizos con 23 (7.98%).

La distribución de pacientes en los diferentes estadios de enfermedad en base a la clasificación de Cortadellas 2009 y el riesgo de hipertensión, se presenta en la tabla 4.

En la población total del estudio, los factores de riesgo se distribuyeron de la siguiente manera con base en su frecuencia, pudiendo presentar cada paciente una o más al mismo tiempo: 148 con un proceso inflamatorio crónico, 103 con neoplasias, 47 con cardiopatías, 33 con historia de uso de fármacos nefrotóxicos, 16 con historia de cirugía previa, 16 con un diagnóstico de enfermedades endocrinas, 14 con un diagnóstico de enfermedad infecciosa, 9 con un diagnóstico de hepatopatía y 8 con diagnóstico de una enfermedad del tracto urinario caudal. La distribución de los factores de riesgo asociadas en los pacientes con ERC y sin ERC se presenta en la tabla 5.

Tabla 4. Distribución de pacientes de acuerdo a la clasificación de Cortadellas 2009

Estadio de ERC	PU:CU	RIESGO DE HIPERTENSIÓN							
		NP	LP	P	NORMAL	MÍNIMO	BAJO	MODERADO	ALTO
ESTADIO 0	21	21			2	6	6	5	2
ESTADIO 1a	36		36		9	17	4	4	2
ESTADIO 1b	47			47	13	13	8	6	7
ESTADIO 2	18	3	6	9	4	10	1	3	0
ESTADIO 3	8	1	2	5	3	1	1	1	2
ESTADIO 4	6	0	0	6	0	3	1	1	1
TOTAL	136	25	44	67	31	50	21	20	14

PU:CU= Relación **proteínuria:creatinuria**

NP= No proteinúrico **LP=** Límite proteinúrico **P=** Proteinúrico

Tabla 5. Distribución de los factores de riesgo en la población estudiada.

	ERC	NO ERC	OR	Intervalo	x2	P
Proceso						
inflamatorio crónico	76/148 (51.35%)	72/148 (48.64%)	1.29	0.812-2.051	1.16	0.28
Neoplasias	40/103 (38.83%)	63/103 (61.16%)	0.552	0.338-0.901	5.71	0.02
Cardiopatía	31/47 (65.95%)	16/47 (34.05%)	2.386	1.21-4.59	7.04	0.01
Fármacos	19/33 (57.57%)	14/19 (42.42%)	1.52	0.734-3.177	1.29	0.26
Cirugía previa	8/16 (50%)	8/16 (50%)	1.076	0.393-2.951	0.02	0.89
Endocrinopatía	13/16 (81.25%)	3/16 (18.75%)	5.021	1.399-18.020	7.38	0.01
Enfermedades infecciosas	8/14 (57.14%)	6/14 (42.85%)	1.455	0.492-4.306	0.46	0.5
Hepatopatía	7/9 (77.77%)	2/9 (22.22%)	3.89	0.796-19.091	3.24	0.07
ETUC	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	1.818	0.426-7.745	0.67	0.41

ETUC: Enfermedades del tracto urinario caudal.

De acuerdo a los valores obtenidos con el análisis de χ^2 las cardiopatías, endocrinopatías, hepatopatías y neoplasia son candidatas a considerarse como factores de riesgo ($p < 0.20$), por lo que se llevó a cabo un análisis de regresión logística, mostrándose los resultados en la tabla 6.

Los datos arrojados por el estudio de regresión logística muestran que las cardiopatías, endocrinopatías tienen una mayor probabilidad de desarrollar ERC y pueden ser consideradas como factores de riesgo.

Tabla 6. Regresión logística para los factores de riesgo relacionados.

ERC		Grados	p	OR	95% Intervalo de confianza para OR	
		libertad			Límite Bajo	Límite Alto
No	Intercepción	1	0.006			
ERC	Cardiopatía=0	1	0.009	2.439	1.250	4.759
	Cardiopatía=1	0				
	Endocrinopatía=0	1	0.018	4.813	1.312	17.653
	Endocrinopatía=1	0				
	Hepatopatía=0	1	0.125	3.565	0.702	18.113
	Hepatopatía=1	0				
	Neoplasia=0	1	0.066	0.623	0.375	1.033
	Neoplasia=1	0				

CAPÍTULO VI

Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos, la población total de hembras (52.08%) fue ligeramente mayor a la de machos (47.91%), sin embargo no existe evidencia de predisposición para la enfermedad por género. El 84.72% de los casos estudiados fueron animales ≥ 6 años y sólo 14.23% estaban entre 1 y 5 años de edad, lo cual concuerda con la información publicada previamente, considerando que la ERC se presenta principalmente en pacientes gerontes (Lulich y cols., 1992).

Las razas más frecuentes fueron poodle, labrador, schnauzer, cocker spaniel, golden retriever y chihuahueño. En un estudio realizado en España en 2010, las razas más frecuentes de los pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica fueron boxer, poodle, west highland white terrier (Cortadellas, 2010). Esto puede ser debido a la preferencia de los propietarios por ciertas razas de la población en la que se desarrolló este estudio, sin embargo, se requieren estudios posteriores para descartar la predisposición de estas razas a padecer ERC.

Los pacientes no azotémicos y no proteinúricos ó estadio 0 de acuerdo a la clasificación de Cortadellas fueron 54 (18.75%), se consideraron sin evidencia de ERC franca pero al tener algún factor de riesgo para presentar enfermedad renal es indispensable realizar estudios complementarios de imagenología e histopatología para descartar lesiones estructurales asociadas a la ERC (Cortadellas, 2009), además de realizar un seguimiento clínico anual.

Los animales no azotémicos, pero con una PU:CU entre 0.21 y 0.49 fueron considerados como proteinúricos limítrofes ó estadio 1a según la clasificación de Cortadellas siendo un total de 95 (32.98%), estos pacientes se consideraron sospechosos y se realizó un monitoreo más estrecho observando que generalmente evolucionaban a presentar una proteinuria franca, coincidiendo con lo descrito anteriormente por Grauer, característica de la evolución de la enfermedad renal (Grauer, 2009). Un continuo aumento en la concentración de proteínas presentes en el filtrado glomerular estimula la liberación de citocinas y transferrina, resultando en el desarrollo de inflamación y toxicidad para las células epiteliales del túbulo, generando inflamación intersticial, fibrosis y muerte celular de las nefronas, provocando enfermedad renal y/o la progresión de la misma (Eddy, 2001); por lo anterior se ha determinado que la proteinuria está altamente relacionada con la evolución de la enfermedad y la sobrevida del paciente (Jacob y cols., 2005; Syme y cols., 2006; Syme, 2009).

El diagnóstico de ERC se determinó en 139 de 288 (48.2%) perros expuestos a factores de riesgo o con signos clínicos de ERC. Cabe mencionar que del total de los perros diagnosticados como enfermos renales crónicos (139), 114 (82.01%) se encontraban en estadios tempranos de enfermedad (Ib de la clasificación de Cortadellas, I y II de la IRIS), lo que nos demuestra que el uso de protocolos establecidos son útiles en el diagnóstico temprano de la ERC (IRIS, 2009).

Es importante resaltar que a pesar de que la mayor parte de la población del estudio fue mayor a 6 años, 20 de los 41 pacientes (48.78%) entre 1 a 5 años tuvieron un diagnóstico de ERC lo que indica que pacientes más jóvenes deberían recibir este protocolo como parte de un panel diagnóstico de rutina en los pacientes que se presentan a consulta por enfermedades que tienen algún mecanismo fisiopatológico que involucra al funcionamiento renal. Los animales jóvenes presentaron factores de riesgo como procesos inflamatorios crónicos, ETUC, endocrinopatías y el uso de fármacos nefrotóxicos.

De acuerdo a nuestros resultados, 74.68% de los pacientes diagnosticados con ERC presentaron hipertensión. Sin embargo, 45.76% de los pacientes presentaron riesgo mínimo de daño a órganos diana bajo, dejando 40.5% con una presión arterial sistólica ≥ 150 mmHg, esto se encuentra por debajo de los reportes internacionales en pacientes con enfermedad renal (Francey y Cowgill, 2004; Cortadellas y cols., 2006).

Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de función renal y en base a ello hoy se considera a la proteinuria como el más potente predictor de la progresión de la ERC, por encima incluso de la hipertensión arterial (García de Vinuesa, 2008), en base a esto es que podemos establecer el diagnóstico de ERC en estadíos tempranos de acuerdo a la concentración de creatinina sérica y la relación PU:CU en el 48.2% de nuestros pacientes.

En el 2005, Jacob F y cols., realizaron un estudio en perros con ERC natural, en el que se observó que los pacientes que presentaban con una PU:CU ≥ 1.0 presentaban mayor riesgo de desarrollar crisis urémicas y de mortalidad, ya fuera asociada a la enfermedad renal o no (Jacob y cols., 2005), por lo que es de utilidad mantener un monitoreo cercano de los pacientes que presentan ERC con estadio 1b en adelante.

De acuerdo a nuestros resultados, 105 (77.2%) de los 136 pacientes a los que se realizó medición de la presión arterial presentaron un riesgo de daño a órganos diana de mínimo a alto, los principales mecanismos por los cuales se presenta hipertensión en pacientes con ERC incluyen: disminución de la capacidad del riñón para llevar a cabo la natriuresis (Kookmans y cols., 1982), activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consecuente retención de sodio (Greene y cols., 1996)

y activación del sistema nervioso simpático mediada por los nervios aferentes somáticos renales, la cual resulta en retención de sodio, estimulación de la renina y disminución de la función renal (Schlaich y cols., 2009).

Syme y cols. en el 2006, determinaron que la hipertensión arterial sistólica estaba relacionada de manera independiente con la presencia de proteinuria, lo cual puede desencadenar daño glomerular y fungir como factor desencadenante y de progresión para la ERC (Syme y cols., 2006), por esto en los pacientes con estadio 0 y estadio 1a que presentaron riesgos de hipertensión bajos a altos se debe reevaluar para descartar la presencia de patología renal.

En toda la población estudiada, los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia fueron los procesos inflamatorios crónicos, neoplasias y cardiopatías. Sosnar y su equipo, describieron como patologías asociadas a la enfermedad renal a las cardiopatías, seguidas de neoplasias, piometra y diabetes mellitus (Sosnar y cols., 2003), sin embargo en su estudio no especifica si los pacientes que se presentaron con piometra mostraban signos de lesión renal aguda o ERC agudizada.

Dentro de los procesos inflamatorios crónicos se consideraron a la enfermedad periodontal, enfermedades autoinmunes, dermatitis y enfermedad articular degenerativa. Estadísticamente, este grupo no resultó como un factor de riesgo para

ERC, probablemente debido al tamaño de la muestra; sin embargo las evidencias demuestran que en conjunto la inflamación relacionada a proteinuria y sus efectos descrita anteriormente, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial contribuyen de manera importante en el desarrollo y progresión de la lesión endotelial y arterosclerosis (Mehta, 1998; Herzberg, 2001; Libby, 2002).

En 2006, se demostró que los perros con arterosclerosis tienen una mayor predisposición a presentar glomerulopatías en comparación con otros perros sin evidencia de arterosclerosis (Hess, 2006). En un estudio reciente, se identificaron zonas positivas a COX-2 en distintos sitios de la mácula densa de riñones de perros diagnosticados con ERC, aunque no se encontró correlación entre la cantidad de sitios COX-2 positivos y la severidad de la enfermedad, sin embargo, la localización de estas zonas demuestran la reacción inflamatoria activa que se lleva a cabo en los riñones con ERC (Yabuki, 2012).

En el caso de las neoplasias, se han identificado y descrito diferentes síndromes paraneoplásicos que pueden afectar la función renal, entre estos se encuentra a la hipercalcemia maligna, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, síndrome de lisis del tumor por deposición de cristales de ácido úrico, nefropatía membranosa, enfermedad con cambios mínimos, nefropatía por IgA,

glomeruloesclerosis focal y segmental, glomerulopatía membranoproliferativa, glomerulonefritis rápidamente progresiva y la microangiopatía trombocítica (Bacchetta, 2009; Filgueira, 2010; Thariat, 2012). El mecanismo fisiopatológico de estas patologías no está del todo esclarecido, sin embargo, se cree que la nefropatía membranosa se desencadena a partir de una reacción inmune intensa y se caracteriza por depósitos subepiteliales de complejos inmunes (KDOQI, 2002; Cameron, 1998; Ronco, 1999; Birkeland, 2003).

En este estudio las neoplasias no resultaron como un factor de riesgo para la ERC, contrario a esto, estadísticamente resultaron como factor protector, es probable que la razón de esto sea que las neoplasias son clínicamente más evidentes, por lo que los propietarios acuden a consulta antes de que se desarrolle un síndrome paraneoplásico que se pueda relacionar con la ERC; sin embargo se requieren de más estudios para encontrar la relación directa entre estas patologías.

De acuerdo a los resultados obtenidos, las cardiopatías resultaron un factor de riesgo directo para la ERC, lo que concuerda con lo reportado previamente (O'Neill y cols., 2013). La fisiopatología de la enfermedad renal en las enfermedades cardiovasculares

es multifactorial y se asocia con hipoperfusión renal, arterioesclerosis e inflamación endotelial, así como a activación neurohormonal, lo que provoca una disminución en el flujo sanguíneo renal e isquemia (Ljungman, 1990; Stam, 2003; Zoccali, 2003; Weiner, 2004).

Existen varios fármacos que se han declarado como nefrotóxicos, entre estos podemos encontrar antibióticos como los aminoglucósidos que causan daño renal al concentrarse en la corteza renal y túbulo proximal, donde alteran los mecanismos normales lisosomales y a las sulfonamidas que pueden causar nefritis intersticial aguda, arteritis necrosante, anemia hemolítica y cristaluria que causa daño tubular (Singh, 2003).

Los antiinflamatorios no esteroideos también se han asociado a ERC, la cual se da por una nefritis intersticial crónica con esclerosis capilar de los vasos renales, seguida de necrosis y calcificación, está mediada por isquemia medular inducida por los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas sobre la vasa recta. (Singh, 2003; Papich, 2008). Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos, la administración de estos fármacos no resultó como un factor de riesgo para la ERC, probablemente debido a que los periodos y/o dosis en los que estos medicamentos les fueron administrados a los pacientes no fueron suficientes para provocar un daño renal.

Fisiopatológicamente, las lesiones renales perianestésicas se pueden desarrollar por isquemia tubular debido a disminución del flujo sanguíneo renal por fármacos que alteran la distribución sanguínea intrarrenal y/o a enfermedades preexistentes que provocan anomalías hemodinámicas, trombosis renales, embolismos renales, nefrotoxinas, hemólisis y agentes nefrotóxicos utilizados antes, durante o después de la anestesia (Aronson, 1998; Ackland, 2011; Strom, 2011); sin embargo, en este estudio la historia clínica de haber tenido intervenciones quirúrgicas previas no resultó como factor de riesgo para ERC.

En este estudio el grupo de enfermedades endócrinas como diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos e hipotiroidismo, resultaron como un factor de riesgo directo debido a sus mecanismos fisiopatológicos relacionados con ERC.

La diabetes mellitus se ha considerado como un factor de riesgo para ERC en humanos (Lea, 2002; Dabla, 2010; Suckling, 2012); en etapas iniciales se asocia con una estimulación de vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular generalizada mediada por la presencia de hiperglicemia (Bloom y cols., 2013), por otro lado, también se relaciona con vasodilatación, inflamación y estrés oxidativo, sugiriendo un vínculo entre las anomalías vasculares y metabólicas (Coresh, 2003);

además de la proteinuria debida al incremento de la tasa de filtración glomerular y nefroesclerosis diabética e hipertensiva causando una filtración excesiva y disminución de la degradación y reabsorción de la albúmina por las células tubulares (Chaiken, 1998; Stehouwer, 2004). Todo lo anterior se ha asociado con daño a largo plazo y disfunción de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (Dabla, 2010).

El hiperadrenocorticismismo provoca un aumento de la tasa de filtración glomerular, aumento de excreción de proteína en orina, hipertensión y activación de factores de inflamación a nivel glomerular (Smets, 2010); además en diversos estudios se ha documentado la presencia de glomeruloesclerosis, la existencia de una relación entre la presión sanguínea y la severidad de proteinuria, glomerulonefritis y amiloidosis en perros con síndrome de Cushing (Schellenberg, 2008; Smets, 2009).

En el hipotiroidismo se produce una disminución del flujo sanguíneo renal debido a una reducción en el gasto cardíaco como consecuencia de bradicardia, disminución del llenado ventricular y de la contractibilidad cardíaca y una vasoconstricción preglomerular debida a hipotensión, disminuyendo la excreción y absorción tubular, interfiriendo con el transporte de electrolitos a nivel epitelial, generando a largo plazo una disminución de la masa renal. (Diekman, 2001; den Hollander, 2005).

En el grupo de enfermedades infecciosas (pacientes con historia de haber padecido parvovirus, distemper y/o leptospirosis) el daño glomerular se puede relacionar a la respuesta inflamatoria sistémica resultante, así como por daño directo a la membrana glomerular provocado por la interacción entre esta y los compuestos antígeno-anticuerpo (Ardalan, 2011; Greene, 2006). En este estudio las enfermedades infecciosas no resultaron como un factor de riesgo, debido probablemente al pequeño número de casos.

Los resultados demuestran que las hepatopatías presentan una tendencia a ser consideradas como factor de riesgo para la ERC, sin embargo es necesario realizar estudios con poblaciones más amplias, ya que el tamaño de la muestra del estudio no permite definir las como tal de una manera concluyente.

La fisiopatología por la cual las hepatopatías se relacionan con la ERC es atribuida a diferentes alteraciones circulatorias, principalmente, a una reducción de la resistencia vascular sistémica debida a una vasodilatación arterial primaria en la circulación esplénica, desencadenada por hipertensión portal. Se proponen cuatro caminos:

1) vasodilatación arterial periférica con circulación hiperdinámica y la subsecuente vasoconstricción renal, 2) estimulación del sistema nervioso simpático renal, 3) anomalías en la función cardíaca que contribuye a la hipoperfusión renal, y 4) la acción de diferentes citocinas y mediadores vasoactivos en la circulación renal y otros lechos vasculares (Wadei, 2006). Otros posibles mecanismos fisiopatológicos propuestos son: la liberación sistémica de mediadores de inflamación del hígado inflamado o esteatótico, la resistencia a la insulina y para las dislipidemias aterogénicas (Schrier, 1988; Wadei, 2006; Ginés, 2009; Targher, 2011).

El haber presentado alguna ETUC (enfermedad del tracto urinario caudal, urolitiasis) tampoco resultó como factor de riesgo para ERC en el estudio, probablemente debido al tamaño de la muestra; sin embargo, se ha visto que en el caso de las infecciones del tracto urinario el cambio alcalino del pH urinario y la liberación de iones amonio son tóxicos para las células de los túbulos renales y puede llevar a lesiones renales a largo plazo (Vupputuri, 2004). También se puede desarrollar pielonefritis como consecuencia de las ITUC. (Saucier, 2010).

Por otro lado, los cálculos urinarios se asocian con nefropatías obstructivas, ya que con la obstrucción uretral la presión uretral aumenta, y esto se transmite al espacio de la cápsula de Bowman, lo que resultaría en una disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular provocando azotemia e hiperfosfatemia, inicialmente causan un daño renal leve pero gradualmente evolucionar a un mayor grado de lesión (Bartges, 2011).

CAPÍTULO VII

Conclusiones

De acuerdo a los resultados observados, podemos concluir que la frecuencia de la ERC en perros con diferentes factores de riesgo en este centro hospitalario es de 48.2%.

Del total de pacientes diagnosticados con ERC, el 82.01% se encontraron distribuidos en estadios tempranos de enfermedad (Ib- II).

Los factores de riesgo identificados para desarrollar ERC incluyeron las cardiopatías, endocrinopatías y hepatopatías.

Si bien una de las limitantes de este estudio es el tamaño de la población, los hallazgos proporcionan un punto de partida para estudios posteriores y para el desarrollo de nuevos protocolos diagnósticos con base en los factores de riesgo presentes en las diferentes poblaciones.

CAPÍTULO VIII

Referencias bibliográficas

- Ackland GL, Moran N, Cone S, et al (2011). Chronic kidney disease and postoperative morbidity after elective orthopedic surgery. *Anesth Analag.*112(6):1375-81.
- Ardalan MR, Ghabili K, Pourabbas R, et al. (2011). A causative link between periodontal disease and glomerulonephritis: a preliminary study. *Ther Clin Risk Manag.* 7:93-8.
- Aronson S, Blumenthal R (1998). Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 112(5):567-86.
- Bacchetta J, Julliard L, Cochat P, Droz JP (2009). Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 70:39-58.
- Bartges J (2011). Pathophysiology of urinary obstruction. In: *Nephrology and urology of small animals.* Ed Bartges J, Polzin DJ. Blackwell Publishing. Pp707-9.
- Birkeland SA, Storm HH (2003). Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int.* 63:716-21.
- Bloom CA, Rand JS (2013). Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *Vet Clin Small Anim.* 43:351-65.

- Bodey AR, Michell AR (1996). Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract* 37(3):116-25.
- Bronson RT (1982). Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res* 43:2057-9.
- Brown SA y cols. (1995). Impaired renal autoregulatory ability in dogs with reduced renal mass. *J AM Soc Nephrol* 5:1768-74.
- Brown SA, Atkinss C, Bagley R y cols. (2007b). Guidelines for de identification, evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 21:542-58.
- Brown SA. (2007). Management of chronic kidney disease. In: Elliot J, Grauger F (eds). *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology*. British small animal association, Gloucester, England. Pp 223-30.
- Cameron JS (1998). Nephrotic síndrome in the elderly population. *Int Uro Nephrol* 8:149-54.
- Chaiken RL, Eckert-Norton M, Bard M, et al (1982). Hyperfiltration in African-American patients with type 2 diabetes. Cross-sectional and longitudinal data. *Diabetes Care*. 21:2129-34.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al (2003). Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 41:1-12.

- Cortalledas O, Del Palacio MJ, Bayon A y cols (2009). Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J Vet Intern Med* 20(4):941-7.
- Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, et al (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med.* 24(1):73-9.
- Dabla PK (2010). Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 1(2):48-56.
- den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A (2005). Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol.* 62: 423–7.
- Delmar RF (1995). Urinary protein loss. In: Osborne CA, Finco DR editores *Canine and feline nephrology and urology* 1a ed. USA: 211-5.
- Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM (2001). Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 144:339–46).
- Eddy A (2001). Role of celular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 37:25-9.
- Elliot J, Watson ADJ (2008). Chronic kidney disease: staging and management. In: Bonagura JD, Twetd DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV.* Saunders-Elsevier. St. Louis. Pp 883-92.

- Egner B (2007). Blood pressure measurement- basic principles and practical application. In Egner B, Carr A y Brown S. Essential facts of blood pressure in dogs and cats. Babenhausen. Germany. Pp 1-14.
- Fernández-del Palacio MJ (2007). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. IRIS- International Renal Interest Society. Novartis Animal Health Inc. <http://www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml>. Ultimo acceso: 20 de Mayo de 2011.
- Filgueira PH, Vasconcelos LF, Silva-Junior GB, Daher EF (2010). Paraneoplastic síndromes and the kidney. Saud J Kidney Dis Transpl. 21(2):222-31.
- Filiopoulos V, Vlassopoulos D (2009). Inflammatory síndromes in chronich kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. Inflamm Allergy Drug Targets. 8:369-82.
- Francey T, Cowgill LD (2004).. Hypertension in dogs with severe acute renal failure. J Vet Int Med 18:418.
- García de Vinuesa S (2008). Factores de progresión de la enfermedad renal crónicaPrevención secundaria. Nefrología 3:17-21.
- Ginés P, Schrier R (2009). Renal failure in cirrhosis. N Eng J Med. 361(13):1279-90.
- Grauer GF (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. Vet Clin Small Anim 35: 581-96.

- Grauer GF (2007). Management of glomerulonephritis. In: Elliot J, Grauer F (eds.). BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology. 2nd edn BSAVA. Pp 231-38.
- Grauer GF (2009). Proteinuria: Implications for management. In: Bonagura JD, Twedt DC (Eds). Kirk's Current Veterinary Therapy XIV USA 860-3.
- Grauer GF (2011). Proteinuria: Measurement and interpretation. Topics in companion animal medicine 121-7.
- Greene EL, Kren S, Hostetter TH (1996). Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. J Clin Invest 98(4):1063-8.
- Greene CE (2006). Infectious diseases of the dog and cat. Elsevier Science Health Science Division. 1387.
- Harris RC, Neilson EG (2006). Toward a unified theory of renal progression. Annu Rev Med 57: 365-80.
- Herzberg MC (2001). Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: plausible contributions of infectious agents. Ann Periodontol. 6:16-9.
- Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ (2006). Association between atherosclerosis and glomerulopathy in dogs. Intern J App Res Vet Med. 4(3):244-31.
- Hostetter T y cols. (2001). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. J Am Soc Nephrol 12: 1315-25.
- IRIS (2009). International Renal Interest Society. Novartis Animal Health Inc. <http://www.iris-kidney.com/about/en/index.shtml>. Último acceso: Febrero de 2014.

- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 375:1296-309.
- Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA y cols. (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* 226:393-400.
- KDOQI (2002). Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (suppl 1).
- Koomans HA, Roos JC, Boer P y cols (1982). Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension*. 4(2):190-7.
- Lea JP, Nicholas SB (2002). Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc*. 94(8):7S-15S.
- Lees GE (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34:867-85.
- Lees GE, Brown SA, Elliot J, Grauer GF y Vaden SL (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM fórum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 19:377-85.
- Lees GE (2007). Juvenile and familial nephropathies. In: Elliot J, Grauer F (eds.). *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2nd edn BSAVA, 79-86.

- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am Intern Mes* 139:137-47.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 10(5):1135-43.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zocali C (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Tranplant*. 18:1272-80.
- Lulich J, Osborne CA, O'Brien TD, Polzin DJ (1992): Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compend Cont Ed Pract Vet* 14:127-52.
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS (1999). Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 214:1336-41.
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ (1990). Role of kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 39(4):10-21.
- Lyon SD, Sanderson MW, Vaden SL, et al (2010). Comparison of dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein creatinine ratio, and species-specific ELISA methodologies for detection of albumin in canine and feline samples. *J Am Vet Med Assoc* 236:874-9.
- Madisson J, Harriet S (2010). Chronic kidney disease in dogs and cats: pathophysiology and diagnosis. *Irish Vet J* 63; 1:44-50.

- McCaw DL, Knapp DW, Hewett JE (1985). Effect of collection time and exercise restriction on the prevention of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. *Am J Vet Res* 46:1665-9.
- McGrotty Y (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*. October 30, 502-7.
- Mehta JL, Saldeen TG, Rand K (1998). Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 31:1217-25.
- Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, Tolwani A, Bellomo R, Genyk YS (2012). Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 16:2-17.
- O'Neill DG, Elliot J, Church DB, et al (2013). Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: Prevalence, risk factors and survival. *J Vet Intern Med*. 27:814-21.
- OMS (2014). Organización mundial de la salud. http://www.who.int/topics/risk_factors/es/. Último acceso: Mayo de 2014.
- Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, Willits N, Cowgill LD (1996). Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 209:1724-9.
- Papich MG (2008). An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 38(6):1243-66.

- Polzin DJ (1988). The importance of egg protein in reduced protein diets for dogs with renal failure. *J Vet Med* 2:15-21.
- Polzin DJ (2010). Chronic Kidney Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th edition. Saunders-Elsevier. Canada; pp 1990-2020.
- Polzin DJ. (2011a). Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin Smal Anim* 41:15-30.
- Polzin DJ. (2011b). Chronic kidney disease. In: Bartges J, Polzin DJ (eds). *Nephrology and urology of small animal*. Blackwell publishing. LUGAR Pp 433-71.
- Quijano-Hernández IA, Castro-Bárcena A, Barbabosa-Pliego A, et al (2012). Seroprevalence Survey of American Trypanosomiasis in Central Valley of Toluca. *The Scientific World Journal*, Art ID 450619, 3 pages. DOI:10.1100/2012/450619.
- Rennke HG, Denker BM (2007). *Renal Pathophysiology: The essentials*, 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Ronco PM (1999). Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int*. 56:355-77.
- Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, Towell TL, Adams LG, Forrester SD (2009). Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence?. *J Fel Med and Sur* 11(3):195-210.
- Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstralh EJ, Li X, Rule AD, Lieske JC (2010). Risk factors for chronic kidney disease in persons

- with kidney stones: Case-control study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Kidney Dis.* 55(1): 61–8.
- Schellenberg S, Mettler M, Gentilini F, Portmann R, Glaus TM, reusch CE (2008). The effects of hydrocortisone on systemic arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *J Vet Intern Med.* 22:273-81.
 - Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S y cols. (2009). Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 20(5):933-9.
 - Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al (1988). Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151-7.
 - Singh NP, Ganguli A, Prakash A (2003). Durg-induced kidney disease. *JAPI.* 51:970-9.
 - Smets P, Meyer E, Maddens BEJ, Croubles S, Lefebvre HP, Daminet S (2009). Urinary markers and plasma iohexol clearance in healthy dogs and dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 23:754.
 - Smets P, Meyer E, Maddens B, Daminet S (2010). Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *Gen Com Endocrinol.* 169:1-10.
 - Sosnar M, Kohout P, Ruzicka ML, Vrbasová L. (2003). Retrospective study of renal failure in dogs and cats admitted to University of Veterinary and Pharmaceutical Science Brno during 1999-2001. *Acta Vet Brno* 72: 593-8.
 - Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, Ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA (2003). Impaired renal Function is associated with markers of endothelial

dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 18:892-8.

- Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, et al (2004). Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction-the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl.* S42-S44.
- Stevens LA, Levey AS (2005). Chronic kidney disease: staging and principles of management. In: Greenberg A (ed) *Primer on kidney diseases*, San Diego, CA: academic press. Pp 455-63.
- Stockham SL and Scott MA (2008). Urinary system. In: *Fundamentals of veterinary pathology*. 2nd ed. USA: 415-94.
- Strom T, Johansen RR, Prah J, et al (2011). Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Critical Care*.15:R119.
- Suckling R, Gallagher H (2012). Chronic kidney disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: risks and commonalities. *Journal Renal Care*. 38(1): 4-11.
- Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliot J (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria (2009). *J Vet Intern Med*. 20:528-35.

- Syme H (2009). Proteinuria in cats prognostic marker or mediator. *J Feline Med Surg* 11:211-8.
- Syme H (2011). Hypertension in small animal kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41(1):63-89.
- Targher G, Chonchol M, Zoppin G, Abaterusso C, Bonora E (2011). Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol.* 54:1020-9.
- Thariat J, Vendrely B, Roca S, Ravaud A, Bay JO, Lacout A, Marcy PY, Thyss A, Besancenot JF (2012). Syndromes paranéoplasiques à expression rénale et atteintes rénales des cancers. *Bull Cancer* 99:263-75.
- Vaden SL (2005). Glomerular diseases. In: In Ettinger S, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th edn, Elsevier Saunders, St Louis. Pp 1787-1800.
- Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP (2004). History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 14:222–228.
- Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA (2006). Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1:1066-79.
- Walters CB, Adams LG, ScottMoncrieff JC, DeNicola DB, Snyder PW, White MR, Gasparini M (1997). Effects of glucocorticoid therapy on urine protein-to-creatinine ratios and renal morphology in dogs. *J Vet Intern Med.* 11:172-7.

- Watson AD (2001). Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital, *Aust Vet Practit* 31:54-58.
- White JD y cols. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Aust Vet J* 84:188-94.
- Weiner DE, Sarnak MJ (2004). Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med.*19(10):1045-52
- Yabuki A, Mitani S, Sawa M, Mizukami K, Fujiki M, Yamato O (2012). A comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: Induction of cyclooxygenases. *Res Vet Sci.* 93:892-7.
- Zatelli A, Paltrinieri S, Nizi F, Roura X, Zini E (2010). Evaluation of urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinúrica in dogs. *AJVR*;71(2): 235-40.
- Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS, Klee G, Zimmerman D, Scott N, Burnett Jr JC (1988). Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. *Am J Physiol.* 255:61-6.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G (2003). Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif* 21(1):29-36.

CAPITULO IX

ANEXO: Artículo científico

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

[WELCOME](#)
[HELP](#)
[RETURN TO LIST](#)
[PREVIOUS JOURNAL](#)
[NEXT JOURNAL](#)

2012 JCR Science Edition

Journal: JAVMA-JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION

Mark	Journal Title	ISSN	Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	Cited Half-life	Citing Half-life
	JAVMA-J AM VET MED A	0003-1488	11532	1.715	1.954	0.668	196	>10.0	>10.0
Cited Journal Citing Journal Source Data Journal Self Cites									

[CITED JOURNAL DATA](#)
[CITING JOURNAL DATA](#)
[IMPACT FACTOR TREND](#)
[RELATED JOURNALS](#)

Journal Information

Full Journal Title: JAVMA-JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION

ISO Abbrev. Title: JAVMA-J. Am. Vet. Med. Assoc.

JCR Abbrev. Title: JAVMA-J AM VET MED A

ISSN: 0003-1488

Issues/Year: 24

Language: ENGLISH

Journal Country/Territory: UNITED STATES

Publisher: AMER VETERINARY MEDICAL ASSOC

Publisher Address: 1931 N MEACHAM RD SUITE 100, SCHAUMBURG, IL 60173-4360

Subject Categories: VETERINARY SCIENCES

[SCOPE NOTE](#)

[VIEW JOURNAL SUMMARY LIST](#)

[VIEW CATEGORY DATA](#)

Eigenfactor[®] Metrics
Eigenfactor[®] Score
 0.00839
Article Influence[®] Score
 0.503

Journal Rank in Categories: [JOURNAL RANKING](#)

Journal Impact Factor

Cites in 2012 to items published in:	2011 = 299	Number of items published in:	2011 = 182
	2010 = 284		2010 = 158
	Sum: 583		Sum: 340
Calculation:	$\frac{\text{Cites to recent items}}{\text{Number of recent items}} = \frac{583}{340} = 1.715$		

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Javier Del Angel-Caraza

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of the American Veterinary Medical Association*.

Manuscript ID: JAVMA-14-05-0263

Title: Chronic kidney disease and its risk factors for dogs in Mexico

Authors: Del Angel-Caraza, Javier
Quijano-Hernández, Israel
García-Gonzalez, Elsa
Barbosa-Mireles, Marco

Date Submitted: 06-May-2014



Print

[Return to Dashboard](#)

ScholarOne Manuscripts™ v4.14.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

[Follow ScholarOne on Twitter](#)[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

1 **Chronic kidney disease and its risk factors for dogs in Mexico**

2 Elsa Macarena Garcia-Gonzalez, DVM, DM&S-SA; Javier Del-Angel-Caraza DVM, DM&S-
3 SA, PhD; Israel Alejandro Quijano-Hernandez DVM, DM&S-SA, MSc, PhD, Marco Antonio
4 Barbosa-Mireles, DVM, DM&S-SA, MSc.

5

6 From Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y
7 Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de Mexico. Jesús Carranza # 203. Col.
8 Universidad CP 5103. Toluca-México (Garcia-Gonzalez, Del-Angel-Caraza, Quijano-
9 Hernandez, Barbosa-Mireles).

10 Supported in part by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT).

11 The authors thank Dr. Jose Simón Martínez-Castañeda for technical assistance.

12 Address correspondence to Dr. Del-Angel-Caraza (dlangel@uaemex.mx)

13

14 **Abstract**

15 **Objective:** The purpose of this study was to determine the frequency of chronic kidney
16 disease (CKD) in dogs and its distribution among the different stages of the disease, as well as
17 relate it with some possible risk factors and comorbidities.

18

19 **Design:** Prospective observational study.

20

21 **Animals:** 288 dogs of any age exposed to known risk factors for CKD.

22 **Procedures-** Clinical history was analyzed, thorough physical exam was performed, and the
23 concentration of serum creatinine and the proteinuria:creatinuria ratio were determined. In
24 animals diagnosed as CKD patients, the disease state was classified according to the serum
25 creatinine concentration along with the UPC according to previously described protocols.

26 Descriptive statistics, the X^2 and OR test were performed in order to determine risk factors for
27 CKD.

28 **Results-** The CKD diagnosis was determined in 139 patients. 84.72% were ≥ 6 years old. The
29 most common breeds affected were poodle, Labrador, and schnauzer. After statistical analysis
30 the comorbidities considered as risk factors were cardiopathies, endocrinopathies and
31 hepatopathies.

32 **Conclusions and clinical relevance-** The proportion of CKD in dogs with different risk
33 factors and comorbidities was 48.2%. The use of an established protocol allows most patients
34 to be diagnosed in early stages of the disease. Cardiopathies, endocrinopathies, and
35 hepatopathies were the identified comorbidities that can act as initiation risk factors of CKD.
36 The findings of this study could provide a starting point for further studies and the
37 development of new diagnostic protocols.

38

39 **Abbreviations**

40	CKD	Chronic kidney disease
41	UPC	proteinuria:creatinuria ratio
42	GFR	Glomerular filtration rate
43	SCr	Serum creatinine
44	LUTD	Lower urinary tract disease
45	IRIS	International Renal Interest Society
46	KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative

47

48 **Introduction**

49 Chronic renal disease (CKD) is defined as any functional or structural abnormality present in
50 either one or both kidneys within a 3-month period.¹

51 It has been estimated that the prevalence of CKD among the general dog population varies
52 between 0.5 and 1.5%.² In a study regarding the distribution of dogs with CKD according to
53 age, 18% of the cases were less than 4 years old, 17% between 4 and 7 years, 20% between 7
54 and 10 years, and 45% were over 10 years.³ Another study reported that 10% of the dogs and
55 30% of the cats diagnosed with CKD were over 15 years old.³

56 The clinical or demographic conditions that predispose the development or progression of
57 CKD are known as risk factors. These can be classified as: *predisposition factors* - such as
58 species, breed, advanced age and weather conditions; *initiation* -such as nephrotoxic drugs,
59 glomerular or tubular diseases, systematic diseases, or malignancies; and *progression* - such
60 as proteinuria, hypertension, and uncontrolled diabetes mellitus.^{4,5}

61 In humans, the establishment of routine programs for health evaluation permits an early
62 diagnosis of CKD, allowing identification of the illness in its initial stages, especially in
63 patients with a high risk of disease, which allows an optimal handling of this pathology.⁶

64 In 2002, the National Kidney Foundation of the United States of America through the Kidney
65 Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) proposed a classification of CKD based on the
66 value of the glomerular filtration rate (GFR) ever since endogenous creatinine depuration,
67 expressed in ml/min/1.73 m²; classifying the disease in 5 stages based on the gravity of the
68 disease.¹ Afterwards, in 2007, a standardization system for the diagnosis and classification of
69 CRD in veterinary medicine was proposed by the International Renal Interest Society (IRIS),
70 having been developed solely for the purpose of improving communications about CKD
71 through diagnosis and therapeutic handling that are deemed appropriate for patients in diverse
72 evolutionary stages of the disease.⁷ Unlike those used in humans, this system uses the
73 concentration of serum creatinine (SCr), which nowadays is considered the best GFR
74 indicator available in clinical veterinary practice, and only classifies the disease into 4 stages
75 (I SCr <125 µmol/L, II CrS 125–179 µmol/L, III CrS 180–439 µmol/L, y IV CrS ≥440
76 µmol/L). It has further proven useful to subclassify each stage based on the
77 proteinuria:creatinuria ratio (UPC) as proteinuric (>0.5), borderline proteinuric (0.21–0.49) or
78 non-proteinuric (<0.2); as well as on the risk of systolic arterial pressure causing injury to
79 target organs such as the brain, eyes, heart, and kidneys due to hypertension.⁷

80 In 2009, Cortadellas et al. used the classification system proposed by the IRIS in dogs
81 infected with leishmaniasis, relating the SCr concentration and the UPC and subdividing IRIS
82 stage I into: stage 0 (SCr <125 mmol/L, non-proteinuric), stage 1a (SCr <125 mmol/L,
83 borderline proteinuric) and stage 1b (SCr <125 mmol/L, proteinuric)⁸ and stages II, III and IV
84 only as proteinuric or non-proteinuric, suggesting another proposal for CKD classification in
85 dogs.^{7, 8}

86 In literature, not many works have studied CKD with regards to its risk factors and
87 association with other diseases (comorbidities).

88 The purpose of this study was to determine the frequency of CKD and its distribution among
89 different stages of the disease, and relate it with some possible risk factors and comorbidities
90 associated in dogs.

91

92 Material and Methods

93 Place-This study took place in the Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la
94 Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de
95 México in the city of Toluca, México between January 2010 and June 2012. The study was
96 conducted in Toluca Valley, capital of the State of Mexico, (19°37'32''N latitude and
97 99°39'14''W longitude) located at an altitude of 2640 meters above sea level. Under the
98 Koppen climate classification, Toluca features a subtropical highland climate with a rainy
99 season during the summer from June to September. Due to its characteristic weather it is not
100 considered an endemic area for diseases transmitted by vectors such as ehrlichiosis
101 trypanosomiasis or dirofilariasis.⁹

102 Cases-Inclusion criteria for dogs were those related to exposure to known risk factors
103 for CKD, such as elderly dogs older than 6 years or those who had been exposed to risk factor
104 or disease that could develop into CKD such as: cardiopathy, hepatopathy, endocrinopathy,
105 diseases related to the obstruction to the lower urinary tract flow (LUTD) as urolithiasis, history
106 of infectious diseases as parvovirus, canine distemper or leptospirosis for the possible
107 hypotension an nephritis, neoplasia, chronic inflammatory process (considering periodontal
108 disease, autoimmune diseases, dermatitis and degenerative articular diseases) and records of
109 previous surgical procedures considering the possibility of a severe hypotension episode and
110 the use of nephrotoxic drugs.^{1,5} Each patient's clinical history was analyzed, a general
111 physical exam was performed and the necessary diagnosis was made as per protocol, aside
112 from that suggested by the IRIS,⁷ taking blood and urine samples to determine the SCr
113 concentration along with the urine specific gravity necessary to determine the type of
114 azotemia and evaluate the proteinuria based on PU:CU; each patient was reevaluated after
115 three months. All patients with marked prerenal azotemia were discarded from the study
116 (azotemia with urine specific gravity > 1.030). In the animals labeled as CKD the disease
117 state was classified based on the proposal from Cortadellas et al., such as: *Stage 0* (SCr < 125
118 µmol/l, UPC ≤ 0.2), *Stage Ia* (SCr < 125 µmol/l, UPC 0.21–0.49), *Stage Ib* (SCr < 125
119 µmol/l, UPC ≥ 0.5), and *Stage II* (125–179 µmol/l), *Stage III* (SCr 180–439 µmol/l) and *Stage*
120 *IV* (SCr >440 µmol/l).⁸ The classification based on the UPC was determined as: *non-*
121 *proteinuric* (< 0.2), *borderline protenuric* (0.2–0.5) and *proteinuric* (> 0.5) based on the
122 established criteria.¹⁰

123 Statistical analysis- The data analysis comparisons were made between populations
124 with and without CKD with respect to sex distribution, age, breed, classification per CKD
125 stage and comorbidities. Afterwards, a chi-square study and logistic regression were
126 performed to identify the associated risk factors, considering a value of $P < 0.05$ to be
127 significant. The calculations were made with SPSS Statics 17.0.

128

129 **Results**

130 A total of 288 dogs were studied, of which 150 (52.08%) were female and 138 (47.91%) were
131 male. The dogs ranged between the ages of 8 months and 17 years, with a median of 9 years.
132 Three animals were < 1 year (1.04%), 41 were >1 to 5 years (14.23%) and 244 were > 6 years
133 244 (84.72%).

134 A total of 40 breeds were studied with the most frequent being the poodle with 62 (21.52%)
135 specimens, Labrador retriever with 38 (13.19%), schnauzer with 36 (12.50%), cocker spaniel
136 with 26 (9.02%), golden retriever with 18 (6.25%) and Chihuahua with 12 (4.16%), aside
137 from the 23 mongrel dogs (7.98%).

138 The distribution of patients in the different disease stages based on the classification of
139 Cortadellas et al, 2009 is shown in Table 1.

140 Among the study's total population, the risk factors or comorbidities were distributed based
141 on their frequency as follows (each patient might manifest one or more factors
142 simultaneously): 148 with a chronic inflammatory process, 103 with neoplasia, 47 with
143 cardiopathy, 33 medicated with nephrotoxic drugs, 16 undergone surgery, 16 with
144 endocrinopathies, 14 with infectious disease, 9 with of hepatopathy and 8 with a diagnosis of
145 a urinary tract flow disease. The comorbidity distribution associated with patients with or
146 without CKD is shown in Table 2.

147 According to the values obtained in the X^2 analysis, cardiopathies, endocrinopathies,
148 hepatopathies and neoplasia were most likely to be considered risk factors. A logistic
149 regression analysis was performed on these and corrected OR's are shown in Table 3.

150 Data resulting from the logistic regression study showed that patients with cardiopathies or
151 endocrinopathies have a higher probability of developing CKD and thus these can be
152 considered as risk factors.

153 Discussion

154 According to the results obtained, the total female population (52.08%) was slightly larger
155 than the male one (47.91%); however, there was no evidence of predisposition for the disease
156 in either sex. Of the studied cases, 84.72% were ≥ 6 year-old animals and only 14.23% were
157 between 1 and 5 years old, which matches the information published previously by Lulich et
158 al. 1992, considering that CKD manifests itself mostly in older patients.³

159 The most frequent breeds were poodle, labrador, schnauzer, cocker spaniel, golden retriever,
160 and Chihuahua. In a study performed in Spain in 2010, the most frequent breeds diagnosed
161 with chronic renal disease were boxer, poodle, and west highland white terrier.¹¹ This could
162 be attributed to preferences of the owners for certain breeds among this study's population;
163 however, future studies will be required to determine the predisposition of these breeds to
164 contract CKD.

165 The patients classified as stage 0 according to Cortadellas' classification (non-azotemic, non-
166 proteinuric) totaled 54 in number (18.75%) and were considered as lacking concrete evidence
167 of CKD but having some sort of risk factor to present a renal disease. It is vital to perform
168 complementary imaging and histopathology studies to discard structural injuries associated
169 with CKD,⁹ aside from performing an annual clinical followup.

170

171 Non-azotemic animals with a UPC between 0.21 and 0.49 were considered as borderline
172 proteinuric or stage 1a according to Cortadellas' classification, amounting to a total of 95
173 (32.98%) animals; these patients were considered suspicious and more detailed monitoring
174 was performed in which it was observed that they mostly evolved into showing quite obvious
175 proteinuria, coinciding with that previously described by Grauer in 2009 as a feature of the
176 evolution of renal disease.¹² A continuous rise in the protein concentration manifested in the
177 glomerular filtrate stimulates the liberation of cytokines and transferrine, resulting in the
178 development of inflammation and toxicity in tubule epithelial cells, creating interstitial
179 inflammation, fibrosis, and cellular death in the nephrons, causing renal disease and/or its
180 progression;¹³ therefore, it has been determined that proteinuria is highly related to the
181 evolution of the disease and the survival of the patient.¹⁴⁻¹⁶

182

183 A diagnosis of CKD was determined in 139 (48.2%) out of 288 dogs exposed to risk factors
184 or with clinical signs of CKD. It is worth mentioning that, of the total number of dogs
185 diagnosed with chronic renal diseases (139), 114 (82.01%) were in the early stages of the
186 illness (Ib of Cortadellas' classification, I and II of IRIS), which shows us that the established
187 protocols are useful in the early diagnosis of CKD.⁷

188

189 Its worth mentioning that despite the fact that most of the study population was older than 6
190 years, 20 of the 41 patients (48.78%) between 1 and 5 years of age had a CKD diagnosis,
191 which indicates that younger patients must receive this protocol as part of a routine diagnostic
192 panel for patients that attend consultations for diseases that have some sort of
193 pathophysiological mechanism that involves kidney function. Among the comorbidities
194 identified in young animals were LUTD, endocrinopathies, and the use of nephrotoxic drugs.

195

196 Within the entire studied population the entire study population, the comorbidities considered
197 as risk factors that were identified at higher rates were chronic inflammatory processes,
198 neoplasia, and cardiopathies. Sosnar et al. described the following as pathologies associated
199 with renal disease in 2003: cardiopathies, followed by neoplasia, pyometra, and diabetes
200 mellitus; however, this study did not specify if the patients with pyometra displayed any signs
201 of acute kidney damage or CKD.¹⁷

202 Regarding chronic inflammatory processes, we considered periodontal diseases, autoimmune
203 diseases, dermatitis, and degenerative articular disease. Statistically, this group did not
204 emerge as a risk factor for CKD, probably due to the size of the sample; however, evidence
205 shows that along with proteinuria-related inflammation and its aforementioned effects,
206 oxidative stress and endothelial dysfunction contribute significantly to the development and
207 progression of endothelial damage and atherosclerosis.^{18,19} In 2006, Hess et al. proved that
208 dogs with atherosclerosis have a greater predisposition to display glomerulopathies in
209 comparison with other dogs without evidence of atherosclerosis.²⁰ In a recent study, COX-2
210 positive zones were identified in different places in the dense macula within the kidneys of
211 dogs diagnosed with CKD, although no correlation has been found between the quantity of
212 positive COX-2 zones and the severity of the illness; however, the location of these zones
213 shows the active inflammatory reaction within kidneys with CKD.²¹

214 In the case of neoplasia, different paraneoplastic syndromes that can affect kidney function
215 have been identified and described, among which are malign hypercalcemia, inappropriate
216 antidiuretic hormone secretion syndrome, tumor lysis via deposition of uric acid crystals
217 syndrome, membranous nephropathic illness with minimal changes, nephropathy by IgA,
218 focal and segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulopathy, rapidly
219 progressive glomerulonephritis, and thrombocytic microangiopathy.²² The physiopathological
220 mechanisms for these pathologies have not been cleared up; however, it is believed that
221 membranous nephropathy is developed from an intense immune reaction and is distinguished
222 by subepithelial deposits of immune complexes.^{1, 23} In this study, neoplasia did not emerge as
223 a risk factor for CKD; on the contrary, statistically they appeared to be a protective factor,
224 likely because neoplasia are clinically more evident and for which owners make appointments
225 before a paraneoplastic symptom develops that can be related to CKD; however, more studies
226 are required to determine the direct relationship between these pathologies.

227 According to the obtained results, cardiopathies is a direct risk factor for CKD, which
228 coincides with a report by O'Neill et al. in 2013.²⁴ Kidney physiopathology in cardiovascular
229 disease is multi-factorial and associated with renal hypoperfusion, atherosclerosis, and
230 endothelial inflammation as well as neurohormonal activation, which triggers a decrease in
231 blood flow to the kidneys and ischemia.^{25, 26}

232 Several drugs have been declared nephrotoxic, among which we find antibiotics such as
233 aminoglycosides that cause kidney damage by collecting in the renal cortex and proximal
234 tubules where they alter normal lysosomal mechanisms, as well as sulfonamides that can
235 cause acute interstitial nephritis, necrotizing arteritis, hemolytic anemia, and cristaluria
236 leading to tubular damage.²⁷ Non-steroidal anti-inflammatory medicines have also been
237 associated with CKD, manifesting itself via chronic interstitial nephritis with capillary
238 sclerosis in the renal vessels followed by necrosis and calcification mediated by the ischemia
239 induced by the vasodilator effects in the prostaglandins along the straight base.^{27, 28} However,
240 according to the results, ingestion of these drugs did not turn out to be a risk factor for CRD,
241 probably because the time periods and/or doses in which these drugs were administered to the
242 patients were insufficient to cause kidney damage.

243 Perianesthetic related kidney injuries can develop from tubular ischemia due to a decrease in
244 blood flow in the kidneys caused by drugs that alter intrarenal blood distribution and/or pre-
245 existing diseases that may cause hemodynamic anomalies, renal thrombosis, renal embolisms,

246 hemolysis and nephrotoxic agents used before, during, or after anesthesia;^{29,30} however, in
247 this study, a clinical history of prior surgical procedures did not turn out to be a risk factor for
248 CKD.

249 In this study, the group of endocrine diseases such as diabetes mellitus, hyperadrenocorticism,
250 and hypothyroidism turned out to be direct risk factors due to their physiopathological
251 mechanisms being related to CKD.

252 Diabetes mellitus is considered a risk factor for CKD in humans;^{31,32} in its initial stages it is
253 associated with stimulation of vasoconstriction and an increase in general vascular
254 permeability mediated by the state of hyperglycaemia;³³ on the other hand, it is also related to
255 vasodilation, inflammation, and oxidative stress, suggesting a link between vascular and
256 metabolic anomalies.³⁴ This is aside from the requisite proteinuria due to an increase in the
257 glomerular filtration rate as well as diabetic and hypertensive nephrosclerosis causing
258 excessive leakage and decreased degradation and reabsorption of albumin by tubular cells.³⁵
259 The aforementioned has been associated with long term damage and malfunction in several
260 organs, especially eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels.³⁵

261 Hyperadrenocorticism causes an increase in the GFR and in protein excretion in the urine,
262 hypertension, and the activation of inflammation factors at the glomerular level.³⁶ In addition,
263 several studies have documented the presence of glomeruloesclerosis and the existence of a
264 relation between blood pressure and the severity of proteinuria, glomerulonephritis, and
265 amyloidosis in dogs with Cushing syndrome.^{37,38}

266 Hypothyroidism produces a decrease in kidney blood flow due to a reduction in cardiac
267 output as a result of bradycardia, decreased ventricular refilling and cardiac contractibility, as
268 well as preglomerular vasoconstriction due to hypertension. This decreases tubular excretion
269 and absorption, interfering with electrolyte transport at the epithelial level and creating a long-
270 term decrease in kidney mass.^{39,40}

271 Within the group of infectious diseases considered (patients with a background of parvovirus,
272 distemper and/or leptospirosis) glomerular damage can be related to the resulting
273 inflammatory reaction as well as to direct damage to the glomerular membrane caused by the
274 interaction between it and antigen-antibody complexes.⁵¹ In this study, infectious diseases did
275 not turn out to be a risk factor, but this was probably due to the small number of cases
276 considered.

277 The results showed that hepatopathies tend to be risk factors for CKD; however, it is
278 necessary to perform studies within larger populations since the size of this study simply does
279 not allow them to be defined as such in a conclusive manner. The physiopathology through
280 which hepatopathies are related to CKD is attributable to multiple circulatory alterations,
281 principally a decline in the vascular system due to primary arterial vasodilation in the spleen
282 circulation caused by portal hypertension. Four paths are proposed: 1) peripheral arterial
283 vasodilation with hyperdynamic circulation and subsequent renal vasoconstriction, 2)
284 stimulation of the sympathetic renal nervous system, 3) anomalies in cardiac function that
285 contribute to renal hypoperfusion, and 4) the performance of different cytokines and
286 vasoactive mediators within the renal circulation and other vascular beds.⁴² Other possible
287 physiopathological mechanisms are: systematic liberation of inflammatory mediators from the
288 inflamed liver or steatosis, resistance to insulin and atherogenic dislipidemias.^{43, 44}

289 The very fact of having some sort of LUTD as urolithiasis also did not turn to be a risk factor
290 for CKD in the study, probably due to the size of the sample; however, it has been seen in the
291 case of urinary tract flow infections, involving changes in the alkalinity of urinary pH and the
292 liberation of ammoniac ions, which are toxic to kidney tubule cells and can lead to long term
293 kidney injuries.⁴⁵ They could also develop pyelonephritis as a direct result of the infectious of
294 LUTD.⁴⁶ On the other hand, nephrolithiasis are associated with obstructive nephropathies,
295 since urethral obstruction increases urethral pressure and this carries over to the space within
296 the Bowman capsule, resulting in decreases in kidney blood flow as well as the glomerular
297 leakage rate, causing azotemia and hyperphosphatemia, resulting in turn in minor kidney
298 damage in the beginning and gradually evolving into a very significant injury.⁴⁷

299 According to the results, it can be concluded that the frequency of CKD in dogs with different
300 risk factors and comorbidities in this medical facility is 48.2%. By using an established
301 protocol, we were able to diagnose most of the patients in early stages of the disease.

302 Cardiopathies, endocrinopathies, and hepatopathies were the identified comorbidities that can
303 act as initiation risk factors for developing CKD, without excluding that several distinct
304 physiopathological mechanisms are implied in renal disease originating from multiple
305 diseases; these include proteinuria, which is considered a progressive factor that commonly
306 manifests itself in dogs with CKD. Although one restriction of this study is its population
307 size, the findings could provide a starting point for further studies and for the development of
308 new diagnostic protocols based on the risk factors that exist in different populations.

309

310 **References**

- 311 1. KDOQI. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for
312 chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*
313 2002;39 (suppl 1).
- 314 2. Brown SA. In: Ed Elliot J. and Grauer GF, eds. *BSAVA Manual of canine and feline*
315 *nephrology and urology*. 2nd Ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary
316 Association 2007;223-30.
- 317 3. Lulich J, Osborne CA, O'Brien TD, et al. Feline renal failure: questions, answers,
318 questions. *Compend Cont Ed Pract Vet* 1992;14:127-52.
- 319 4. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for
320 chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*
321 2003;139:137-47.
- 322 5. Fernández-del Palacio MJ. Risk factors in dogs and cats for development of chronic
323 kidney disease. *IRIS- International Renal Interest Society*. Novartis Animal Health Inc.
324 2007 <http://www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml>.
- 325 6. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic
326 kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-309.
- 327 7. Elliot J, Watson ADJ. Chronic kidney disease: staging and management. In: Bonagura JD,
328 Twetd DC, eds. *Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis. Saunders-Elsevier. 2008;883-
329 92.
- 330 8. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, et al. Serum phosphorus
331 concentrations in dogs with leishmaniosis at different stages of chronic kidney disease.
332 *Vet Rec* 2009;164:487-90.
- 333 9. Quijano-Hernández IA, Castro-Bárcena A, Barbabosa-Pliego A, et al. Seroprevalence
334 Survey of American Trypanosomiasis in Central Valley of Toluca. *Scientific World J*
335 2012, Art ID 450619, 3 pages. DOI:10.1100/2012/450619.
- 336 10. Lees GE, Brown SA, Elliot J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and
337 cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med*
338 2005;19:377-85.
- 339 11. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, et al. Calcium and phosphorus
340 homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of
341 severity. *J Vet Intern Med* 2010;24:73-9.

- 342 12. Grauer GF. Proteinuria: Implications for management. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds.
343 *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV USA 2009*;860-3.
- 344 13. Eddy A. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis*
345 2001;37:25-9.
- 346 14. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial
347 proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal
348 failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005;3:393-400.
- 349 15. Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, et al. Survival of cats with naturally occurring
350 chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med* 2006;20:528-
351 35.
- 352 16. Syme H. Proteinuria in cats prognostic marker or mediator. *J Feline Med Surg*
353 2009;11:211-8.
- 354 17. Sosnar M, Kohout P, Ruzicka ML, et al. Retrospective study of renal failure in dogs and
355 cats admitted to University of Veterinary and Pharmaceutical Science Brno during 1999-
356 2001. *Acta Vet Brno* 2003;72:593-8.
- 357 18. Herzberg MC. Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: plausible
358 contributions of infectious agents. *Ann Periodontol* 2001;6:16-9.
- 359 19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*
360 2002;10(5):1135-43.
- 361 20. Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ. Association between atherosclerosis and
362 glomerulopathy in dogs. *Intern J App Res Vet Med* 2006;4(3):244-31.
- 363 21. Yabuki A, Mitani S, Sawa M, et al. A comparative study of chronic kidney disease in dogs
364 and cats: Induction of cyclooxygenases. *Res Vet Sci* 2012;93:892-7.
- 365 22. Thariat J, Vendrely B, Roca S, et al. Syndromes paranéoplasiques à expression rénale et
366 atteintes rénales des cancers. *Bull Cancer* 2012;99:263-75.
- 367 23. Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based
368 analysis. *Kidney Int* 2003;63:716-21.
- 369 24. O'Neill DG, Elliot J, Church DB, et al. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary
370 practices: Prevalence, risk factors and survival. *J Vet Intern Med* 2013;27:814-21.
- 371 25. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal
372 disease. *Blood Purif* 2003;21(1):29-36.
- 373 26. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern*
374 *Med* 2004;19(10):1045-52.
- 375 27. Singh NP, Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney disease. *JAPI*. 2003;51:970-9.

- 376 28. Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small
377 animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38:1243-66.
- 378 29. Ackland GL, Moran N, Cone S, et al. Chronic kidney disease and postoperative morbidity
379 after elective orthopedic surgery. *Anesth Analag* 2011;112:1375-81.
- 380 30. Strom T, Johansen RR, Prah J, et al. Sedation and renal impairment in critically ill
381 patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Critical Care* 2011;15:R119.
- 382 31. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2010;1(2):48-56.
- 383 32. Suckling R, Gallagher H. Chronic kidney disease, diabetes mellitus and cardiovascular
384 disease: risks and commonalities. *J Renal Care* 2012;38: 4-11.
- 385 33. Bloom CA, Rand JS. Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *Vet Clin*
386 *Small Anim.* 2013;43:351-65.
- 387 34. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased
388 kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition
389 Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- 390 35. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, et al. Microalbuminuria is associated with
391 impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and
392 with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial
393 dysfunction-the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl.* 2004;S42-S44.
- 394 36. Smets P, Meyer E, Maddens B, et al. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney.
395 *Gen Com Endocrinol* 2010;169:1-10.
- 396 37. Schellenberg S, Mettler M, Gentilini F, et al. The effects of hydrocortisone on systemic
397 arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *J Vet Intern Med*
398 2008;22:273-81.
- 399 38. Smets P, Meyer E, Maddens BEJ, et al. Urinary markers and plasma iohexol clearance in
400 healthy dogs and dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*
401 2009;23:754.
- 402 39. Diekman MJ, Harms MP, Endert E, et al. Endocrine factors related to changes in total
403 peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J*
404 *Endocrinol* 2001;144:339-46.
- 405 40. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, et al. Correlation between severity of thyroid
406 dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol* 2005;62: 423-7.
- 407 41. Ardalan MR, Ghabili K, Pourabbas R, et al. A causative link between periodontal disease
408 and glomerulonephritis: a preliminary study. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:93-8.

- 409 42. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and
 410 management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1066-79.
- 411 43. Ginés P, Schrier R. Renal failure in cirrhosis. *N Eng J Med*. 2009;361(13):1279-90 ;
 412 Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international
 413 consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care*
 414 2012;16:2-17.
- 415 44. Targher G, Chonchol M, Zoppin G, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with
 416 non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:1020-9.
- 417 45. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, et al. History of kidney stones as a possible risk
 418 factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 2004;14:222–228.
- 419 46. Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, et al. Risk factors for chronic kidney disease in
 420 persons with kidney stones: Case-control study in Olmsted County, Minnesota. *Am J*
 421 *Kidney Dis* 2010;55:61–8.
- 422 47. Bartges J. Pathophysiology of urinary obstruction. In: Ed Bartges J, Polzin DJ, eds.
 423 *Nephrology and urology of small animals*. Blackwell Publishing, 2011;707-9.

424

425

Table 1. Patient distribution in different CKD stages and UPC values

		NP	LP	P
STAGE 0	54	54		
STAGE 1a	95		95	
STAGE 1b	88			88
STAGE 2	26	6	7	13
STAGE 3	14	1	3	10
STAGE 4	11	0	2	9
TOTAL	288	61	107	120

NP: Non-proteinuric, LP: Borderline proteinuric, P: Proteinuric.

426

Table 2. Comorbidity distribution among the studied population.

	<i>CKD</i>	<i>NON CKD</i>	<i>OR</i>	<i>Interval</i>	χ^2	<i>P value</i>
<i>Chronic inflammatory process</i>	76/148 (51.35%)	72/148 (48.64%)	1.29	0.812-2.051	1.16	0.28
<i>Neoplasia</i>	40/103 (38.83%)	63/103 (61.16%)	0.552	0.338-0.901	5.71	0.02
<i>Cardiopathy</i>	31/47 (65.95%)	16/47 (34.05%)	2.386	1.21-4.59	7.04	0.01
<i>Nephrotoxic Drugs</i>	19/33 (57.57%)	14/19 (42.42%)	1.52	0.734-3.177	1.29	0.26
<i>Previous surgery</i>	8/16 (50%)	8/16 (50%)	1.076	0.393-2.951	0.02	0.89
<i>Endocrinopathy</i>	13/16 (81.25%)	3/16 (18.75%)	5.021	1.399-18.020	7.38	0.01
<i>Infectious diseases</i>	8/14 (57.14%)	6/14 (42.85%)	1.455	0.492-4.306	0.46	0.5
<i>Hepatopathy</i>	7/9 (77.77%)	2/9 (22.22%)	3.89	0.796-19.091	3.24	0.07
<i>Lower urinary tract disease</i>	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	1.818	0.426-7.745	0.67	0.41

427

428

429

Table 3. Logistic regression for the comorbidities associated with risk factors.

<i>CKD</i>		<i>Freedom</i>	<i>P value</i>	<i>OR</i>	95% IC for OR	
					<i>degrees</i>	<i>Low Limit</i>
<i>Non CKD</i>	Interception	1	0.006			
	Cardiopathy=0	1	0.009	2.439	1.250	4.759
	Cardiopathy=1	0				
	Endocrinopathy=0	1	0.018	4.813	1.312	17.653
	Endocrinopathy=1	0				
	Hematopathology=0	1	0.125	3.565	0.702	18.113
	Hematopathology=1	0				
	Neoplasia=0	1	0.066	0.623	0.375	1.033
	Neoplasia=1	0				

430