



CAPÍTULO II
GLOMERULOPATÍAS

Mario Alberto Gonzáles Solís y Francisco Javier Duque Carrasco

II.1. Introducción

Las glomerulopatías constituyen una de las causas más frecuentes de ERC, tanto en el perro como en el gato, siendo más frecuente su presentación en el primero, aunque no existen estudios que concreten de forma exacta la prevalencia de este tipo de procesos en ambas especies.

Se definen como el proceso patológico que desencadena la destrucción del glomérulo con una consecuente pérdida de la funcionalidad de la nefrona, debido a que su barrera de filtración ha sido alterada, presentándose como principal característica de este tipo de procesos una proteinuria marcada que persiste en el tiempo.

Dada la relevancia clínica de estas enfermedades en medicina veterinaria, este capítulo se centrará en repasar las diferentes enfermedades glomerulares y su presentación clínica, haciendo hincapié en la importancia de un diagnóstico precoz y en la adecuada caracterización del proceso para establecer en el paciente las medidas terapéuticas adecuadas.

II.2. El glomérulo: estructura y función

El glomérulo es una estructura vascular compleja que se encuentra constituida por un lecho capilar modificado, el cual, en vez de tener dos capas como el resto de los capilares, posee tres, a saber:

- **Endotelio capilar:** la capa más interna está formada por células endoteliales, que presentan numerosas fenestraciones. Dado el tamaño de éstas, presenta una mayor permeabilidad que un capilar normal, no llegando al tamaño de las que presentan los capilares hepáticos (1).
- **Membrana basal:** se compone de una lámina rara interna en contacto con el endotelio, una lámina rara externa en contacto con la capa epitelial, y entre ambas se encuentra una lámina densa (2).
- **Células del epitelio visceral o podocitos:** es la capa más externa, en la que se encuentra un tipo celular de forma intermitente, es decir, dejan huecos entre ellas, los cuales están delimitados por una extensiones que contribuyen a la barrera de filtración (1).

Las tres capas establecen así un entramado que constituye la barrera de filtración glomerular, cuya permeabilidad depende principalmente de dos factores, que influyen de manera importante en el tránsito de sustancias desde el interior capilar a la luz tubular. Estos dos factores son, en orden de importancia, el tamaño de la molécula, ya que los espacios definidos por las diferentes capas posibilitan el paso de sustancias con un tamaño inferior a 60.000-70.000 daltons y, en segundo lugar, la carga de la molécula, puesto que las tres capas presentan una composición característica que establece una carga negativa, evitando por ello el paso de sustancias con la misma carga, y favoreciendo el paso de aquellas cargadas positivamente, siempre y cuando tengan un tamaño adecuado (1-3). Estos podocitos también fagocitan las moléculas que se quedan atrapadas en los huecos para evitar su obstrucción (2).

Las células que forman el mesangio constituyen una estructura de soporte para el ovillo capilar con propiedades fagocíticas, secretoras, así como contráctiles, que modifican la superficie de filtración en respuesta a hormonas como la angiotensina II. Su parte extraglomerular se halla en íntimo contacto con la mácula densa formando parte del aparato yuxtaglomerular. El mesangio es zona predilecta para el depósito de inmunocomplejos (IC), lo cual puede acabar con la esclerosis de dicha zona (1,2). A ambos lados, se localizan dos arteriolas, una aferente hacia el glomérulo y otra eferente que sale de éste. Y por último, externamente a la capa de podocitos, hay una capa de células parietales que conforman la cápsula de Bowman que recubre el ovillo glomerular, delimitándose entre ambas un espacio denominado de Bowman, al cual sale el ultrafiltrado del que se origina la orina y que se comunica con el túbulo contorneado proximal (4).

II.3. Etiopatogenia de la enfermedad glomerular

La enfermedad glomerular suele presentarse en pacientes a cualquier edad, siendo frecuente su presencia en pacientes de mediana edad en adelante (3). Las glomerulopatías familiares suelen presentarse en individuos jóvenes, así como las de índole infecciosa o no infecciosa inflamatoria, mientras que las secundarias a procesos neoplásicos se dan en pacientes de mayor edad (5). No existen diferencias en cuanto al género, aunque en el gato el 75 % de pacientes con enfermedad glomerular son machos (5). En cuanto a la raza, algunas presentan predisposición a padecer un tipo u otro de glomerulopatía (Tabla 1) (3,5).

Tabla 1. Ejemplos de algunas enfermedades glomerulares asociadas a la raza en perros.

Enfermedad	Razas más afectadas
Amiloidosis	Boyero de Berna, Shar-Pei y Beagle.
Glomeruloesclerosis	Newfoundland, Doberman Pinscher y Pembroke Welsh Corgi.
Nefritis hereditaria	Dálmata, Samoyedo, Bull Terrier y Cocker Spaniel

En medicina veterinaria, se puede distinguir entre enfermedad glomerular primaria, si el daño es causado directamente sobre el glomérulo, y secundaria, si de lo contrario es producido en otras estructuras del parénquima renal y el daño se acaba extendiendo al glomérulo (6,7).

Las enfermedades glomerulares pueden estar provocadas, por un lado, por el depósito de sustancia amiloide en el glomérulo, proceso denominado amiloidosis, y por otro, procesos en los que se produce un daño en el glomérulo por causas diferentes a lo anterior y que reciben el nombre de glomerulonefritis (GN) (Tabla 2), las cuales a su vez se clasifican en:

- GN inmunomediadas: el daño a nivel del glomérulo se produce por un proceso en el que interviene el sistema inmune, siendo la causa más frecuente el depósito de IC secundario a diversas causas.
- GN no inmunomediadas: se incluyen en este subgrupo aquellas glomerulopatías en las que existe un daño glomerular, pero sin ser éste desencadenado por el sistema inmune del paciente, bien sea por fenómenos inflamatorios o no inflamatorios, no considerándose éstas últimas GN por definición. Ejemplo de ello son aquellos procesos desencadenados por hipertensión a nivel glomerular, fenómenos de trombosis en los vasos glomerulares o hiperlipemias que pueden ocasionar un daño en el glomérulo y acabar con la esclerosis de este (3,5).

Dada la confusión que generaba el término glomerulonefritis en el estudio de la enfermedad glomerular, la tendencia actual es el estudio de dichas patologías como entidades independientes (3).

Desde un punto fisiopatológico se pueden establecer dos mecanismos de daño glomerular de la enfermedad por depósito de IC:

- IC solubles en sangre circulantes secundarios a una respuesta de hipersensibilidad de tipo III, los cuales acaban depositándose en el glomérulo.
- IC formados *in situ* a nivel glomerular dirigidos contra los componentes antigénicos de éste, otros componentes endógenos no glomerulares o antígenos exógenos depositados en el glomérulo debido a la filtración glomerular (4,5). Los IC pueden depositarse a nivel subendotelial, subepitelial

o intramembranoso, localización que será muy importante en el diagnóstico histopatológico y, por consiguiente, en la clasificación de la glomerulopatía (4).

En cuanto al conjunto de mecanismos que desencadenan, finalmente, el daño a nivel del glomérulo son, de forma resumida, los siguientes: los IC cambian la carga negativa de los componentes del glomérulo, dejando que se filtren moléculas cargadas negativamente como la albúmina y que, en condiciones normales, no pasarían las diferentes capas de la barrera de filtración, se produce la activación del complemento, de la agregación plaquetaria, así como la activación de neutrófilos y de macrófagos que liberan diferentes mediadores de la inflamación que acaban dañando las estructuras glomerulares (5).

Tabla 2. Ejemplo de enfermedades asociadas con enfermedad glomerular en el perro y en el gato.

Perro	Gato
Enfermedades infecciosas y parasitarias	
Leishmaniosis	
Babesiosis	
Dirofilariosis	Micoplasmosis
Erlichiosis	Virus de la leucemia felina
Anaplasmosis	Virus de la peritonitis infecciosa felina
Borreliosis	Virus de la inmunodeficiencia felina
Piometra	
Pielonefritis	
Enfermedades inflamatorias	
Pancreatitis	
Poliartritis	Pancreatitis
Enfermedad periodontal	Colangiohepatitis
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Enfermedades neoplásicas	
Leucemia	Leucemia
Mieloma	Mieloma
Mastocitoma	Mastocitoma
Enfermedades idiopáticas	
Otras	
Sulfamidas-Trimetoprim	Acromegalia
Corticoides	Mercurio
Hiperlipidemia	

II.4. Enfermedades glomerulares

II.4.1. Amiloidosis

Se conoce como amiloidosis a un conjunto de enfermedades diversas que ocasionan el depósito de fibrillas de amiloide, las cuales se componen de subunidades de proteínas con estructura β (hoja plegada) a nivel extracelular. Estas fibrillas tienen su origen en el plegamiento erróneo de los precursores proteicos de amiloide (8). La amiloidosis es uno de los procesos más comunes que se presentan en perros con enfermedad glomerular con una prevalencia que va desde el 15 % (9) al 25 % de los casos, siendo este tipo de procesos menos frecuentes en gato (8,10).

Se pueden categorizar los diferentes tipos de amiloidosis según el tipo de síndrome clínico que se manifieste en el paciente. Para ello se tienen en cuenta dos características principales: en primer lugar, la localización (local o sistémica) y, en segundo lugar, el origen de la proteína amiloide que desencadena el proceso. La amiloidosis local afecta a un solo órgano, como puede ser el tracto gastrointestinal, el páncreas o la piel entre otros (5). Un síndrome de amiloidosis sistémica es aquel que involucra a varios órganos, entre ellos los siguientes:

- **Amiloidosis reactiva o secundaria:** es consecuencia de la acumulación de proteína amiloide A, que es un fragmento amino terminal de la proteína sérica de fase aguda amiloide A (3,8). Es el tipo de amiloidosis más común en perro y gato, afectando con mayor frecuencia a animales de edad más avanzada (10). Se puede observar una predisposición a este tipo de amiloidosis en gatos de raza Abisina, Siamés y Oriental de pelo corto (8). En la especie canina, es el tipo de amiloidosis que se da en Shar-Pei, Beagle o English Foxhound (3,8,10). Puede tener un origen hereditario, como ocurre en Shar-Pei o en la raza Abisina, pero puede ser secundario a estímulos inflamatorios crónicos e infecciosos, como la erlichiosis o la leishmaniosis (8).
- **Amiloidosis por IC o primaria:** asociada al depósito de proteína amiloide procedente de un fragmento de la cadena ligera de las inmunoglobulinas. Está comúnmente asociada a mieloma en medicina humana (5).
- **Amiloidosis asociada con el depósito amiloide con origen en la prealbúmina:** no se ha descrito en medicina veterinaria, y también puede ser local (5).

En cuanto a la distribución, los mecanismos que la condicionan son desconocidos, pero se ha observado que en perros se produce tropismo principalmente a riñón, mientras que en la especie felina su distribución es mucho más diversa, aunque la presentación de signos clínicos suele asociarse al problema renal en ambas especies, a excepción del Shar-Pei y el gato Abisino, en los cuales el depósito de amiloide en hígado puede llevar a su ruptura y la aparición de hemoabdomen. Además, la localización de la amiloidosis a nivel renal también varía, siendo glomerular en la especie canina. En el gato, la localización medular es la más frecuente (4,8).

II.4.2. Glomerulonefritis membranoproliferativa

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es un tipo de glomerulonefritis (GN) inmunomediada producida por el depósito de IC a nivel glomerular. Es la GN más frecuente en perros, cuya prevalencia se encuentra entre el 20 % y el 60 % teniendo en cuenta diversos estudios, siendo rara su aparición en gatos (3,8). La media de edad de presentación es de 10,5 años (11). Dichos depósitos pueden producirse tanto a nivel subendotelial, como a nivel mesangial o subepitelial, y pueden proceder de la circulación sanguínea, así como producirse *in situ*. Se ha asociado con numerosas causas infecciosas o inflamatorias, entre ellas en el Boyero de Berna con la infección de *Borrelia burgdorferi* (12). Es la GN en la que las alteraciones relacionadas con la enfermedad suelen presentarse de forma más agresiva, siendo frecuente su asociación con la aparición de síndrome nefrótico (SN).

II.4.3. Glomerulonefritis proliferativa

La glomerulonefritis proliferativa (GNP) es una forma de GN ocasionada por el depósito de IC, la cual es poco frecuente con una prevalencia entre el 2 % y el 16 % según diferentes estudios (11,13), siendo la edad media de presentación entre 7 y 9 años (8,10). Los pacientes con GNP presentan proteinuria y sintomatología moderadas. El depósito de IC suele ser de tipo IgA, el cual se ha asociado en el perro con enfermedades entéricas y hepáticas (14).

II.4.4. Nefropatía membranosa (NM)

La nefropatía membranosa (NM) se suele producir por el depósito de IgG a nivel subepitelial principalmente. Es la glomerulopatía más frecuente en el gato, y también es relativamente frecuente en el perro, siendo la edad de presentación de 3,6 y 8 años respectivamente. No hay predilección por raza, a excepción de la posibilidad de origen familiar en el Doberman Pinscher (15), y que parece ser más común en machos (8). Los animales que la padecen también muestran signos de enfermedad renal avanzada (3).

II.4.5. Glomeruloesclerosis

Es un tipo de enfermedad glomerular cuya prevalencia es del 20 % (9), y que se produce en estadios avanzados de enfermedad renal, siendo más frecuente su aparición conforme aumenta la edad del paciente. Tiene un edad media de presentación de 8,5 años (8). Su aparición se produce en la fase terminal que sufre el tejido a nivel glomerular, o como consecuencia de los efectos perjudiciales que tiene la compensación a largo plazo en el tejido funcional tras un daño renal (3,8,10). Se ha relacionado con la presencia de diabetes mellitus tanto en perros como en personas, pero en el primero se desconoce su asociación (3,10).

II.4.6. Nefritis hereditaria

La nefritis hereditaria (NH) hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias consecuencia de la mutación en diferentes genes que conllevan a una alteración del colágeno de la membrana basal del glomérulo (tipo IV), lo cual conlleva al deterioro de dicha estructura, desencadenando un daño glomerular asociado a la aparición de proteinuria en estadios tempranos de la vida del paciente afectado (3,10). Se ha asociado su aparición con diferentes razas, como son Samoyedo, Cocker Spaniel, Bull Terrier y Dálmata (3,8).

II.4.7. Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico (SN) es el término usado en medicina veterinaria para hacer referencia a los pacientes con enfermedad glomerular que presentan proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y ascitis, edema o ambas (4). Solo el 15 % presentan un SN completo, ya que muchos de ellos no presentan ni ascitis ni edema (45 %) (3). Se ha comprobado que los perros con SN no se asocian con ningún patrón histopatológico, pero si con una menor supervivencia y con una proteinuria marcada (4).

II.5. Signos clínicos de la enfermedad glomerular y su diagnóstico

II.5.1. Historia clínica y examen físico general

En un inicio se basa en la historia del paciente, sobre todo si éste ha sufrido algún proceso inflamatorio crónico, neoplásico o alguna enfermedad infecciosa, así como conocer si ha viajado a zonas endémicas de enfermedades que puedan ocasionar enfermedades glomerulares, revisar su situación vacunal y de

desparasitación y, por último, es importante tener en cuenta la raza para valorar su predisposición a los diferentes tipos de enfermedad glomerular.

En cuanto a la sintomatología, suele ser variable, desde pacientes con presentación aguda secundaria a un fenómeno de tromboembolismo con claudicación de las extremidades posteriores y ausencia de pulso si se produce trombosis ílica o femoral, distrés respiratorio agudo si éste se da a nivel pulmonar o alteraciones neurológicas dependiendo de la localización de la trombosis, hasta una aparición mucho más crónica, con signos, muchos de ellos inespecíficos, propios de la enfermedad renal crónica, como baja condición corporal y pérdida de peso progresiva, deshidratación, mal estado del pelaje, úlceras a nivel de las mucosas, palidez de mucosas, halitosis, anorexia, letargia, hipertensión (presión arterial sistólica > 160 mmHg), así como poliuria y polidipsia (PU/PD) (3,5). En los casos en los que se asocie la enfermedad renal con SN, también podemos observar edema a nivel ventral en el tronco, anasarca y edema distal en las extremidades, así como distensión abdominal secundaria a la presencia de ascitis. No todos los signos clínicos están relacionados con el riñón ya que, por ejemplo, en el caso de la amiloidosis, aunque no sea frecuente, puede producirse el depósito de proteína amiloide en otros órganos como piel e hígado, como se ha comentado anteriormente. Además, en el Shar-Pei la amiloidosis suele ir asociada a fiebre e inflamación articular, sobre todo a nivel de los corvejones (3,4). Por otro lado, también pueden aparecer signos relacionados con el proceso inflamatorio crónico, infeccioso o neoplásico que desencadena la enfermedad glomerular. En el otro extremo los pacientes pueden estar sin sintomatología clínica aparente.

II.5.2. Análisis de laboratorio

Es recomendable la realización de diversas pruebas laboratoriales propias de la enfermedad glomerular, muchas de las cuales requieren actuación terapéutica por parte del veterinario clínico.

De forma resumida, se describen las alteraciones hematológicas y bioquímicas de estos pacientes, así como la realización de otras pruebas necesarias o complementarias en la Tabla 3, para a continuación citar finalmente la prueba más importante en este tipo de procesos, que es la valoración de la proteinuria mediante la evaluación de la ratio proteína-creatinina (UP/C). Para una mayor comprensión de las alteraciones en la enfermedad, así como su fisiopatología, se recomienda consultar los capítulos VI y VII.

Tabla 3. Alteraciones laboratoriales frecuentes en pacientes con enfermedad glomerular.

Hematología	
Serie roja	Algunos pacientes pueden presentar alteraciones de la serie roja, tales como eritrocitosis por hemoconcentración principalmente, hematocrito normal o anemia, normalmente de tipo no regenerativo debido al déficit de producción de eritropoyetina por parte del riñón, así como por las consecuencias del deteriorado estado nutricional del paciente y del síndrome urémico.
Serie blanca	Sus alteraciones son muy variables desde una neutrofilia asociada a procesos infecciosos o inflamatorios, monocitosis en procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, linfocitosis en leucemia, etc. Así como también pueden estar totalmente dentro de rangos o disminuidos por no producción o consumo de las células debido a diferentes procesos patológicos.
Serie plaquetaria	Las plaquetas pueden verse afectadas tanto en número como en funcionalidad. Puede detectarse trombocitosis, por un fenómeno reactivo que acompaña a la producción del resto de series, así como recuentos normales e, incluso, disminuidos, según el agente etiológico de la glomerulopatía o por estados de hipercoagulabilidad.

Bioquímica	
Azoemia	<p>Aumento de los niveles de creatinina y urea en sangre por disminución de la filtración, siendo el incremento de la urea más precoz que el de la creatinina, y estando ambas ligadas a la nutrición y catabolismo del paciente.</p> <p>Pueden estar ausente en pacientes con enfermedad glomerular, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad.</p>
Fósforo	<p>Al disminuir la filtración glomerular se afecta la excreción del fósforo y se produce hiperfosfatemia que promueve la liberación de hormona paratiroidea (PTH), la cual puede compensar dicha alteración o no, permaneciendo alto.</p>
Calcio	<p>Son menos frecuentes las alteraciones en la calcemia del paciente, la cual puede estar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal: no alterada o compensación por la PTH. - Incrementada: frecuente en gatos, se cree que es por una secreción autónoma de PTH, lo que se conoce como hiperparatiroidismo terciario. - Disminuida: si es el calcio total se debe valorar en función de la concentración de albúmina y, si es el ionizado, puede ser por el secuestro y depósito que sufre al asociarse con el fósforo y/o la disminución de la producción de calcitriol entre otros.
Electrolitos	<p>No son frecuentes los desequilibrios hasta estadios avanzados de la enfermedad y se relacionan con el contenido de agua corporal. Es frecuente la presencia de hipokalemia en gatos en estadio IRIS II y superiores por la pérdida en la orina, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la disminución en su ingesta. También se puede observar hipernatremia e hipercloremia en estados de deshidratación.</p>
Albúmina	<p>Su concentración puede estar aumentada por deshidratación, normal o, frecuentemente, disminuida por su pérdida a nivel glomerular y la bajada en su ingesta.</p>
Globulinas	<p>En procesos infecciosos, inflamatorios crónicos, inmunomediados o neoplásicos se puede observar un aumento de las globulinas circulantes.</p>
Colesterol	<p>Es frecuente la hipercolesterolemia debido a la activación de su síntesis en relación con la producción de albúmina en el hígado.</p>
Análisis de orina	
Densidad urinaria	<p>Es un valor inespecífico de la funcionalidad renal. Es frecuente la presencia de orina isostenúrica (densidad = 1.008-1.012) o mínimamente concentrada (densidad >1.012), e incluso puede llegar a estar concentrada (se mantiene la funcionalidad renal en estadios iniciales o por fenómenos tubuloglomerulares).</p>
Hematuria	<p>Debido a las alteraciones o el daño en la permeabilidad glomerular, se puede llegar a observar la presencia de hematíes que se filtran a la orina.</p>
Piuria	<p>Puede estar presente en procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos a nivel renal.</p>

Bacteriuria	Debido a procesos infecciosos primarios e incluso secundarios por colonización del tracto urinario, estos últimos como consecuencias de la disminución de la concentración urinaria. Por ello, es necesaria la realización de un cultivo de orina en este tipo de pacientes.
Cilindruria	Cilindros celulares (células epiteliales, hematíes y glóbulos blancos), hialinos (matriz proteica), grasos (matriz proteica y lípidos) y céreos.
Gasometría venosa	
Estado ácido-base	Al disminuir la filtración glomerular se produce una acidosis metabólica con elevación del anión GAP por retención de aniones como fosfatos, sulfatos, etc.
Otros	
Pruebas de coagulación, dímero-D, antitrombina III, serologías y otras pruebas de enfermedades infecciosas, etc.	

II.5.2.1. Proteinuria y enfermedad glomerular

La proteinuria persistente es la característica principal en pacientes con daño glomerular, la cual se produce de forma primaria a los daños ocurridos en el glomérulo, o de forma secundaria a aquellos factores que acaban alterando y dañando la estructura de filtración. Normalmente dichas alteraciones dejan pasar a moléculas de mayor tamaño al habitual, como es el caso de la albúmina, la cual predomina, e incluso otras como ciertos tipos de globulinas y proteínas de un alto valor biológico, como la antitrombina III, cuya pérdida influirá en la aparición de fenómenos de tromboembolismo.

Para su valoración, se compara la concentración de proteína en orina con un parámetro de excreción constante como es la creatinina, estableciéndose la ratio proteína/creatinina (UP/C). Este ha sustituido a la medición de la excreción de proteína en orina en 24 horas dado los problemas para llevar a la práctica este método (5). Los valores normales en la especie canina son de menos de 0,5 y de 0,4 en la especie felina, lo cual corresponde a una cantidad de proteína diaria en orina de 30 mg/Kg (3,5). Aunque la microalbuminuria es más precoz que el UP/C en el diagnóstico de la enfermedad renal, es poco específica en su evaluación (3) y, dado el coste elevado y la valoración poco práctica en la clínica de rutina, sigue usándose el UP/C.

Debe tenerse cuidado, ya que hematurias marcadas de más de 250 hematíes/hpf pueden alterar el valor del UP/C, así como también puede alterarse de forma moderada en procesos inflamatorios del tracto urinario (16). En pacientes con una proteinuria leve-moderada ($UP/C < 4$) con la toma de una sola muestra es suficiente, pero en pacientes con una proteinuria marcada ($UP/C > 4$) deben obtener 3 muestras de diferentes días del mismo volumen y analizarse en conjunto para que el resultado sea más representativo de la proteinuria real del paciente (17). La muestra puede ser obtenida por cistocentesis, aunque también por recolección o micción espontánea, siempre y cuando no existan patologías en el tracto urinario inferior que puedan influir en el resultado.

En cuanto a su uso clínico, el UP/C es orientativo de la naturaleza del daño a nivel renal, siendo mayor en amiloidosis que en glomerulonefritis, así como para monitorizar la evolución del proceso, teniendo en cuenta que en estadios finales, al disminuir la TFG también disminuye la proteinuria y con ella el UP/C, no indicando este hecho una mejoría de la enfermedad glomerular (5). Por último, es muy importante la clasificación de los pacientes con enfermedad glomerular en diferentes niveles en función de la proteinuria para una elección y monitorización de las medidas terapéuticas adecuadas según el *Consenso sobre las Recomendaciones en la Enfermedad Glomerular en el Perro* publicados en 2013 por la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS). Según éstas,

los pacientes con enfermedad glomerular se clasifican en tres niveles según la proteinuria, y se asocia con otras características principales de la enfermedad glomerular, como la presencia de hipertensión, azoemia o hipoalbuminemia (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones en la clasificación de los pacientes caninos con enfermedad glomerular publicadas por IRIS en 2013 (7).

Nivel I	Proteinuria persistente sin azoemia ni hipoalbuminemia.
Nivel I.A.	Proteinuria subclínica persistente sin ningún signo clínico discernible ni secuela de enfermedad renal.
Nivel I.B.	Proteinuria subclínica persistente sin ningún signo clínico discernible ni secuela de enfermedad renal a excepción de hipertensión (con o sin daño en órganos asociados a ella).
Nivel II	Proteinuria persistente sin azoemia, pero con hipoalbuminemia.
Nivel II.A.	Proteinuria renal persistente con hipoalbuminemia con o sin cualquiera de las complicaciones o secuelas asociadas a ellas (principalmente edema o tromboembolismo), pero sin hipertensión o azoemia.
Nivel II.B.	Proteinuria renal persistente con hipoalbuminemia con o sin cualquiera de las complicaciones o secuelas asociadas a ellas (principalmente edema o tromboembolismo) y con hipertensión (con o sin daño en órganos asociados a ella), pero sin azoemia.
Nivel III	Proteinuria persistente con azoemia renal.
Nivel III.A.	Proteinuria persistente con azoemia renal, pero sin hipertensión ni hipoalbuminemia.
Nivel III.B.	Proteinuria persistente con azoemia renal y con hipertensión (con o sin daño en órganos asociados a ella), pero sin hipoalbuminemia.
Nivel III.C.	Proteinuria persistente con azoemia renal y con hipertensión (con o sin daño en órganos asociados a ella), y con hipoalbuminemia con o sin cualquiera de las complicaciones o secuelas asociadas a ellas (principalmente edema o tromboembolismo).

II.5.2.2. Diagnóstico ecográfico

Dada la variable presentación de los procesos que desencadenan la enfermedad glomerular en el paciente canino y felino, los hallazgos encontrados en ellos pueden a veces correlacionarse con la enfermedad subyacente o no, así como con la funcionalidad del riñón; por lo tanto, es una técnica de rutina en el diagnóstico de la enfermedad glomerular, aunque la ausencia de alteraciones a nivel ecográfico no descarta la existencia de glomerulopatía en el paciente.

II.5.2.3. Medida de la tasa de filtración glomerular

Se considera la prueba de elección para valorar la funcionalidad renal y su monitorización, pero dada la poca aplicación en la clínica de rutina por factores prácticos y económicos, y ya que supera las expectativas de este libro, solo se mencionará que puede estimarse mediante el cálculo del aclaramiento de la creatinina exógena, radiocontrastes como el iohexol, o por escintigrafía mediante la administración de un

radiofármaco, como el ^{99m}Tc - ácido dietilentriaminopentaacético o DTPA, entre otras técnicas. Los valores normales en la especie canina se encuentran entre 3,5-4,5 ml/min/kg y 2,5-3,5 ml/min/kg para la especie felina.

II.5.2.4. Diagnóstico histopatológico

La biopsia renal es imprescindible para caracterizar la enfermedad renal y sobre todo, a nivel de glomerulopatías, es la única forma de diferenciar entre una glomerulonefritis y una amiloidosis, y en el caso de esta última, es importante que la muestra contenga parte del parénquima medular para diferenciar si la amiloidosis es glomerular o puramente medular (4). Para una correcta descripción de las alteraciones histopatológicas en las glomerulopatías, es necesario conocer los grandes rasgos de cada entidad patológica, evitando así posibles confusiones al respecto.

Por un lado, las glomerulonefritis se caracterizan principalmente por dos hallazgos: un engrosamiento de la membrana basal del glomérulo, por lo que se denominará GN membranosa, y una hiperplasia del glomérulo (tanto por células inflamatorias como mesangiales), en cuyo caso se considera GN proliferativa. En el caso de que ambas condiciones estén presentes se considera GN membranoproliferativa. Es muy importante evaluar la presencia de IC en el glomérulo y su localización, lo cual puede evidenciarse junto con la fusión de los podocitos epiteliales como secuela del depósito de los IC mediante microscopía de transmisión electrónica (TEM) y microscopía por inmunofluorescencia (IF) (3,4,18). Por otro lado, en el caso de la glomerulosclerosis se observa una fibrosis de las estructuras del glomérulo (3).

Por último, en la amiloidosis se puede observar un aumento de las zonas mesangiales y de las paredes capilares y un depósito rosado al teñir con hematoxilina-eosina (H-E) en microscopía óptica, aunque su ausencia no descarta la presencia de depósito amiloide. Por ello, es necesaria la tinción con el colorante Congo Rojo (CR) y gracias a él, las fibrillas de amiloide toman un tono anaranjado en microscopía óptica y verde brillante en IF al someterlos a luz polarizada (18).

II.6. Tratamiento de la enfermedad glomerular

Basándose en las recomendaciones de categorización para la especie canina y en los resultados de las pruebas diagnósticas en la especie felina, así como en el tipo de glomerulopatía, se distingue entre un tratamiento inespecífico común a todas ellas y específico de cada glomerulopatía.

II.6.1. Terapia inespecífica

II.6.1.1. Estabilización del paciente

Muchos de los pacientes con enfermedad glomerular se presentan en consulta deshidratados, por lo que es necesario restablecer el estado de hidratación del paciente y administrar conjuntamente el volumen de mantenimiento necesario con soluciones isotónicas como el Ringer Lactato® e hipotónicas como el Sterovet® respectivamente, prestando especial atención al desarrollo de hipernatremia. Si es necesario se debe pasar a un fluido hipotónico en la reposición de la deshidratación también. Debe suplementarse el potasio junto con la fluidoterapia si el paciente presenta hipokalemia, a través de la adición de cloruro potásico. Es muy importante vigilar que no aparezcan complicaciones secundarias por la sobrehidratación del paciente. Una vez hidratado debe instaurarse solo el volumen de mantenimiento y favorecer cuanto antes la ingesta de agua para retirar la fluidoterapia sino es necesaria.

II.6.1.2. Tratamiento de la causa subyacente

Para el tratamiento de la enfermedad glomerular debemos tratar la causa subyacente que desencadena la producción de inmunocomplejos y el daño a nivel glomerular. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades infecciosas como Erlichiosis se debe administrar doxiciclina a 10 mg/kg VO dividido a cada 12 o en 24 horas durante 28 días, así como para la Leishmaniosis administrar antimonio de meglumine a 100 mg/kg SC dividido a cada 12 horas o bien en 24 horas durante 28 días o miltefosina a 2 mg/kg VO cada 24 horas durante 28 días, junto con alopurinol a 10 mg/kg VO cada 12 horas de 3-6 meses según la monitorización, entre otras enfermedades. Otra causa posible a tratar es la piometra mediante cirugía o ciertos tipos de neoplasia también como el mastocitoma. Así como la antibioterapia adecuada en infecciones bacterianas.

II.6.1.3. Tratamiento de la proteinuria

Debe evaluarse el UP/C de forma adecuada (consultar el apartado de proteinuria en la enfermedad glomerular) y recurrir a las diferentes medidas terapéuticas en caso de valores persistentes de UP/C > 0,5 en el perro y UP/C > 0,4 en el gato. En este caso, se pueden usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como enalapril, benazepril o ramipril como primera elección, teniendo en cuenta el metabolismo renal del enalapril y la necesidad de ajustar la dosis. Además, debe tenerse en cuenta que, a pesar de que el paciente esté hidratado, a veces puede producirse un empeoramiento de la azoemia de más del 30 % y una hiperkalemia por la administración de este tipo de medicamentos. Se deben valorar los antagonistas de los receptores de la aldosterona (ARAs), como el telmisartán, en caso de que los niveles de aldosterona se hallen elevados. Los ARAs suelen requerir la administración conjunta de un IECA, y debe recordarse que ambos fármacos son antiproteinúricos y muy poco antihipertensivos, por lo que no serán de elección en el tratamiento de hipertensiones moderadas o severas (19). El régimen de dosis a administrar en estos pacientes es el siguiente (Tabla 5):

Tabla 5. Dosis de fármacos antiproteinúricos recomendados en perros y sugeridos en gatos (19,20).

Perro		Gato (sugerencia)
Benazepril	0,5 mg/kg/d VO y se puede incrementar a intervalos de 0,5 mg/kg/d hasta los 2 mg/kg/d. Cada 12-24 horas.	0,25 VO mg/kg/d a 0,5 mg/kg/d. Cada 12 horas.
Enalapril	0,5 mg/kg/d VO y se puede incrementar a intervalos de 0,5 mg/kg/d hasta los 2 mg/kg/d. Cada 12-24 horas.	
Ramipril	0,125 mg/kg/d VO y se puede incrementar a intervalos de 0,125 mg/kg/d hasta los 0,5 mg/kg/d. Cada 24 horas.	
Telmisartán	1 mg/kg/d VO y se puede incrementar a intervalos de 0,5 mg/kg/d hasta los 2 mg/kg/d. Cada 24 horas.	1 mg/kg/d VO. Cada 24 horas.

Se debe tener en cuenta que la presencia de una proteinuria persistente con un UP/C por debajo de 0,5 o una reducción del 50 % sobre el valor inicial se considera un éxito de la terapia con antiproteinúricos. Los ajustes en la terapia anteriormente citada deben hacerse cada una o dos semanas, reevaluándose la proteinuria, la azoemia y los niveles séricos de potasio (19).

II.6.1.4. Dieta y suplementación del potasio

En el perro el uso de dietas con un menor contenido en cloruro de sodio, un ratio de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-6/n-3 disminuido o en su defecto un suplemento de n-3 PUFA y la restricción proteica es beneficiosa (19). También es beneficiosa la restricción proteica en la especie felina (20). En pacientes con anorexia prolongada se debe instaurar nutrición enteral mediante la colocación de una sonda nasoesofágica, y para una alimentación a medio plazo es de elección la sonda de esofagostomía, y también se pueden administrar también estimulantes del apetito como la mirtazapina. En el caso de que el paciente presente hipokalemia, se puede administrar citrato potásico con la comida, muy importante sobre todo en la especie felina, la cual es muy sensible a la disminución en las concentraciones séricas de potasio. Además, este también puede aportar beneficios por el metabolismo del citrato a bicarbonato en aquellos pacientes que se encuentren en acidosis metabólica.

II.6.1.5. Quelación del fósforo

La guía de IRIS en el tratamiento de la enfermedad renal crónica establece como límite superior de la fosfatemia un valor de 4,6 mg/dL, tanto en perros como en gatos, por lo que pacientes con valores superiores deben ser tratados en primer lugar, con dieta restringida en fósforo, y si esto no es suficiente con productos quelantes como el hidróxido de aluminio o carbonato cálcico entre otros, evitando sus efectos adversos por la toxicidad del aluminio o la administración de calcio en pacientes hipercalcémicos, algo muy importante en gatos, así como los signos gastrointestinales como vómito y constipación que también pueden aparecer en ambos.

II.6.1.6. Terapia antitrombótica

El uso de terapia antitrombótica y anticoagulante está más que justificado en el caso de nefropatías pierde proteínas secundarias a enfermedad glomerular. En el caso de la especie canina, se puede administrar clopidogrel a dosis de 1,1-3 mg/kg cada 24 horas VO, así como anticoagulantes de nueva generación como el rivaroxabán a dosis de 1-2 mg/kg VO cada 24 horas. Otro anticoagulante que puede usarse es la heparina de bajo peso molecular, pero en caso de usar esta última debe monitorizarse la inhibición del factor Xa (21). No existen evidencias del uso de antitrombóticos en gatos, pero se sugiere la administración de 18,75 mg totales VO cada 24 horas de clopidogrel.

II.6.1.7. Terapia antihipertensiva

La enfermedad renal está fuertemente asociada al desarrollo de hipertensión, y ésta puede tener implicaciones peligrosas para el paciente al ocasionar lesiones en órganos diana (riñón, ojo, cerebro y corazón). Se define hipertensión como un valor mantenido de la presión arterial sistólica de más de 160 mmHg. En cuanto a la terapia, antes de instaurar el tratamiento farmacológico, es obligatorio el descarte de otros procesos concomitantes que contribuyan al mantenimiento de la hipertensión.

En la especie canina cabe destacar que el control de la hipertensión suele necesitar la administración de múltiples fármacos. Si la presión arterial está por debajo de 200 mmHg, se puede iniciar la terapia administrando un IECA como primera línea de acción, o un ARA, sobre todo si existe proteinuria asociada, pero se deben tener en cuenta sus efectos secundarios y que solo disminuyen la presión arterial un 10-15 % aproximadamente (19). Como segunda línea de acción se pueden incluir en el tratamiento el uso de un bloqueante de los canales de calcio, como el amlodipino a dosis de 0,1-0,75 mg/kg VO cada 24 horas. Se debe tener en cuenta que si el valor es superior a 200 mmHg deben instaurarse directamente dos fármacos diferentes para un mejor control de la hipertensión (19). Y en el caso de la especie felina,

suele ser suficiente con monoterapia a base de amlodipino a dosis de 0,0625-0,25 mg/kg VO cada 24 horas y, si no es suficiente, usar el resto de los fármacos (Tabla 5).

El objetivo de la terapia antihipertensiva es reducir las posibles complicaciones de la hipertensión sobre los órganos diana y para ello ésta debe monitorizarse, de modo que en el perro que se encuentre en estadio 1 y 2 del IRIS debe reevaluarse en 3-14 días o en el caso de pacientes en estadio 3 y 4 del IRIS después del inicio de la terapia o tras cualquier ajuste (19) (Tabla 5).

II.6.2. Terapia específica

II.6.2.1. Terapia inmunosupresora

Esta terapia no debe ser administrada en pacientes en los que la proteinuria pueda tener otro origen que no sea el glomerular, en los que la inmunosupresión esté contraindicada (diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos, infecciones bacterianas o fúngicas, etc.) ni en los que la glomerulopatía tenga un carácter familiar o se sospeche de la posibilidad de amiloidosis. Descartado lo anterior, en aquellos pacientes en los que no se tenga el resultado de la biopsia renal, podemos valorar la administración de inmunosupresores siempre y cuando presenten (22):

- Valores de creatinina > 3 mg/dL.
- Azoemia progresiva.
- Hipoalbuminemia severa.

En caso de realizarse la biopsia renal, la terapia inmunosupresora está indicada en aquellos pacientes con GN de tipo inmunomediado, en las que se haya demostrado la presencia de inmunocomplejos a nivel del glomérulo. En este caso, será la magnitud del proceso y su progresión en base a los hallazgos laboratoriales (azoemia, hipoalbuminemia, proteinuria, etc.), según los cuales utilizaremos un tipo u otro de inmunosupresor o su combinación, así como fármacos de actuación más rápida o lenta.

- Corticoesteroides: fármacos de acción rápida o intermedia, que pueden mostrar su beneficio al tratar pacientes con otros procesos inmunomediados. Deben usarse en aquellos pacientes de rápida progresión, o cuadros graves en los que no exista margen de actuación. Para ello se debe ajustar muy bien la dosis y tener en cuenta los efectos adversos asociados a ellos (PU/PD, polifagia, hipercoagulabilidad, abdomen en péndulo, aumento del catabolismo proteico, etc.). Para reducir estos efectos, y ya que no se ha demostrado su eficacia como terapia inductora, suelen ser usados en combinación con otros inmunosupresores, pudiendo así ajustarse su dosis.
- Micofenolato: aunque existen estudios que apoyen su eficacia, dada la experiencia clínica, se recomienda su uso en cuadros muy agudos, en los que deba actuarse rápidamente.
- Ciclosporina: su uso no está justificado hasta que existan más estudios al respecto. Tiene un inicio de acción más retardado.
- Ciclofosfamida: se ha usado en medicina humana en GN inmunomediada, siendo eficaz en trastornos de curso peragudo, pero está asociada a muchos efectos adversos gastrointestinales, de supresión hematopoyética o a cistitis hemorrágica.
- Azatioprina y clorambucilo: estos inmunosupresores han demostrado su eficacia anecdótica en GN inmunomediada, al usarse en conjunto o con corticoesteroides. Como efectos adversos, ambos pueden dar fenómenos de mielosupresión, y la azatioprina también signos gastrointestinales y de hepatotoxicidad. Ambos son inmunosupresores de inicio más retardado.

En el caso de una progresión rápida de la enfermedad glomerular por aumento de azoemia, hipoalbuminemia marcada, alteraciones del SN o un UP/C > 3,5 se pueden usar inmunosupresores de acción

rápida solos o combinados, como micofenolato o ciclofosfamida, solos o junto con un corticosteroide. Por otro lado, en pacientes con enfermedad glomerular estable o de progresión lenta, es posible usar aquellos fármacos tanto de inicio rápido como de acción más lenta, en concreto, las combinaciones anteriormente mencionadas, azatioprina con clorambucilo en días alternos o ciclosporina. Las dosis de los fármacos anteriormente citados se encuentran en la Tabla 6.

Para monitorizar que la respuesta a la terapia inmunosupresora sea la adecuada se debe valorar que:

- El UP/C se mantenga por debajo de 0,5 o disminuya un 50 % desde el valor anterior al tratamiento.
- La creatinina baje de 1,4 mg/dL o disminuya un 25 % con respecto al valor pretratamiento.
- Un valor de albúmina superior a 2,5 g/dL, ya que valores entre 2-2,5 g/dL se considera una respuesta parcial al tratamiento. También se considera efectivo un aumento del 50 % con respecto al valor pretratamiento.

Como objetivos secundarios de la respuesta al tratamiento se debería obtener una presión arterial sistólica de menos de 150 mmHg, una estabilización del peso y la condición corporal, así como del metabolismo del nitrógeno, y por último la resolución de los signos del SN.

Para valorar si hay o no respuesta se debe mantener el tratamiento mínimo entre 8-12 semanas, y si no hay respuesta se debe cambiar de protocolo terapéutico. Por otro lado, en caso de mostrar una respuesta parcial o total en el paciente, se debe mantener en primer lugar la pauta de inmunosupresores hasta las 12-16 semanas, y después disminuir el tratamiento de forma progresiva evitando que empeore la azoemia, la proteinuria y los signos clínicos. En el caso de que aparezca neutropenia de $< 3,00 \text{ K}/\mu\text{L}$, o si aparece algún efecto adverso, la dosis debe ser ajustada o incluso discontinuarse el tratamiento (23).

Tabla 6. Dosis de los fármacos inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la GN inmunomediada en la especie canina.

Prednisona (u otro corticoesteroide)	1 mg/kg VO cada 12 horas. Disminuir dosis lo antes posible.
Clorambucilo	0,2 mg/kg VO cada 24-48 horas.
Azatioprina	0,125 mg/kg/d VO y se puede incrementar a intervalos de 0,125 mg/kg/d hasta los 0,5 mg/kg/d. Cada 24 horas.
Micofenolato	10 mg/kg/ VO cada 12 horas.
Ciclofosfamida	Ciclos cada 3 semanas de 200-250 mg/m ² o ciclos continuos de 50 mg/m ² 4 días en semana
Ciclosporina	5-20 g/kg/d VO y disminuir la dosis lo antes posible.

II.6.2.2. Terapia para la amiloidosis

Para el tratamiento de la amiloidosis se puede administrar colchicina, utilizada en la amiloidosis renal en medicina humana. Es útil en la fase anterior al depósito de las fibras de amiloide, e incluso si éstas se han depositado ya podría tener cierto beneficio, pero se desconoce su eficacia una vez que la azoemia y la hipoalbuminemia aparecen. Se puede usar a dosis de 0,01-0,03 mg/kg VO cada 24 horas. Por otro

lado, en la fase de deposición rápida de amiloide, se puede administrar también dimetilsulfóxido (DMSO) a dosis de 90 mg/kg VO o SC diluido en proporción 1:4 antes de su inyección. Ambos fármacos presentan efectos adversos de tipo gastrointestinal (3).

II.7. Pronóstico

En cuanto a las GN éstas pueden permanecer subclínicas durante toda la vida del paciente y, en caso de manifestarse, pueden tener un pronóstico muy variable en función de cómo progresa la enfermedad renal crónica, la cual puede remitir, permanecer estable durante meses o años o progresar hacia estadios más avanzados. Todo ello dependerá del agente etiológico y las medidas terapéuticas seleccionadas. Por último, en el caso de la amiloidosis, los pacientes suelen presentarse en consulta con un cuadro de enfermedad renal patente y su supervivencia no supera el año de vida desde su presentación (5).

II.8. Bibliografía

- Hall JE: Glomerular Filtration, Renal Blood Flow and Their Control. En: Hall JE. Guyton and Hall editores. Textbook of medical physiology. 3ª ed. Philadelphia, PA: Elsevier; p. 2016. 335-346.
- DiBartola SP: Applied Renal Physiology. En: DiBartola SP editor. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 4ª ed. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier; 2012. p. 26-44.
- Kerl ME: Glomerular Diseases. En: Ettinger SJ, Feldman EC, editores. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 8ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2010. p. 4735-4764.
- DiBartola SP, Westropp JL: Glomerular Disease. En: Nelson RW, Couto CG, editores. Small animal internal medicine. 5ª ed. St. Louis, MO: Elsevier/Mosby; 2014. p. 653-662.
- Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA: Diseases of the Glomerulus. En: Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA editores. Canine and feline nephrology and urology. 2ª ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders; 2011. p. 218-239.
- Polzin DJ, Cowgill D: Management of glomerulopathies. Elliott J, Grauer GF, Westropp JL editores. British Small Animal Veterinary Association, editores. BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology. 3ª ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association; 2017. p. 278-290.
- IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup, Littman MP, Daminet S, Grauer GF, Lees GE, van Dongen AM. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. J Vet Intern Med. 2013;27: S19-26.
- Vaden SL, Grauer GF: Glomerular disease. En: Bartges J, Polzin DJ editores. Nephrology and Urology of Small Animals. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2011. p. 538-546.
- Schneider SM, Cianciolo RE, Nabity MB, Clubb FJ, Brown CA, Lees GE. Prevalence of Immune-Complex Glomerulonephritides in Dogs Biopsied for Suspected Glomerular Disease: 501 Cases (2007-2012). J Vet Intern Med. 2013;27: S67-75.
- Vaden SL, Brown CA: Glomerular Disease. En: Bonagura JD, Kirk RW editores. Kirk's current veterinary therapy. XIV. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2008. p. 863-868.
- Vilafranca M, Wohlsein P, Trautwein G, Leopold-Temmler B, Nolte I. Histological and Immunohistological Classification of Canine Glomerular Disease. J Vet Med Ser A. 1994; 41(1-10): 599-610.
- Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, Van Winkle TJ. Morphologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Characterization of a Distinctive Renal Lesion in Dogs Putatively Associated with *Borrelia burgdorferi* Infection: 49 Cases (1987-1992). Vet Pathol. 1997; 34(2): 85-96.
- Koeman JP, Biewenga WJ, Gruys E. Proteinuria in the dog: a pathomorphological study of 51 proteinuric dogs. Res Vet Sci. 1987; 43(3): 367-378.
- Miyauchi Y, Nakayama H, Uchida K, Uetsuka K, Hasegawa A, Goto N. Glomerulopathy with IgA Deposition in the Dog. J Vet Med Sci. 1992; 54(5): 969-975.
- Jaenke RS, Allen TA. Membranous Nephropathy in the Dog. Vet Pathol. 1986; 23(6): 718-733.
- Vaden SL, Pressler BM, Lappin MR, Jensen WA. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. Vet Clin Pathol. 2004; 33(1): 14-19.

17. LeVine DN, Zhang D, Harris T, Vaden SL. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet Clin Pathol.* 2010; 39(1): 53-56.
18. Cianciolo RE, Brown CA, Mohr FC, Spangler WL, Aresu L, van der Lugt JJ, et al. Pathologic Evaluation of Canine Renal Biopsies: Methods for Identifying Features that Differentiate Immune-Mediated Glomerulonephritides from other categories of Glomerular Diseases. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: S10-18.
19. IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, Brown S, Elliott J, Francey T, Polzin D, Vaden S. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: S27-43.
20. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med Surg.* 2016; 18(3): 219-239.
21. Sharp CR, Goggs R, Blais M, Brainard BM, Chan DL, deLaforcade AM, et al. Clinical application of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) guidelines to small animal cases. *J Vet Emerg Crit Care.* 2019; 29(2): 121-131.
22. IRIS Canine GN Study Subgroup on Immunosuppressive Therapy Absent a Pathologic Diagnosis, Pressler B, Vaden S, Gerber B, Langston C, Polzin D. Consensus Guidelines for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Absent a Pathologic Diagnosis. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: S55-59.
23. IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup, Segev G, Cowgill LD, Heiene R, Labato MA, Polzin DJ. Consensus Recommendations for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Based on Established Pathology. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: S44-54.