



CAPÍTULO I

AZOEMIA, DAÑO RENAL AGUDO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Rafael Barrera Chacón y Patricia Ruiz Tapia

I.1. Azoemia

La azoemia se define como la retención en la sangre de productos nitrogenados de desecho derivados del catabolismo proteico. Estos productos son urea, creatinina, ácido úrico, aminas aromáticas, fenoles y sus derivados.

Puede estar causada por diferentes factores, algunos de los cuales pueden no estar relacionados directamente con el riñón (deshidratación, obstrucción uretral, etc.), por lo que este término no debe ser utilizado como sinónimo de uremia ni de enfermedad renal.

Generalmente, en los análisis de sangre se determina urea (el más importante cuantitativamente y el primero que se estudió), que puede ser expresada también como nitrógeno ureico sanguíneo o BUN (del inglés *blood urea nitrogen*), y creatinina (1).

Al ser filtradas ambas sustancias en el glomérulo y no ser reabsorbidas (creatinina), o reabsorberse a nivel tubular sólo parcialmente (urea), su acumulación en la sangre indica una reducción en el volumen de filtrado glomerular.

La urea es sintetizada a nivel hepático como consecuencia del metabolismo del amoníaco, procedente del catabolismo proteico (proteínas procedentes de la dieta y proteínas endógenas). Su bajo peso molecular (60 daltons) le permite difundir con facilidad a todos los líquidos corporales, de tal manera que aparece en la misma concentración en los espacios intra- y extracelular, plasma, suero y sangre. La urea que difunde a la luz intestinal es degradada por las bacterias intestinales y el amoníaco resultante vuelve a ser convertido en urea por el hígado. Su principal vía de excreción es el riñón, a través de la filtración glomerular, para ser reabsorbida posteriormente en parte y de forma pasiva a nivel tubular. Dicha reabsorción está incrementada en caso de disminución del flujo urinario y disminuida cuando aumenta la diuresis (1).

Su producción se incrementa tras una dieta rica en proteínas, en casos de hemorragia en el tracto gastrointestinal superior y en estados catabólicos (p. ej. por administración de corticoides). Por el contrario, disminuye en dietas pobres en proteínas, alteración de la funcionalidad hepática o por alteración de la llegada del amoníaco al hígado (p. ej. shunt portosistémico).

La creatinina procede del metabolismo no enzimático de la creatina y fosfocreatina muscular. Su proporción es relativamente constante y proporcional a la masa muscular. Su peso molecular es de 113 daltons, por lo que difunde a través de los compartimentos líquidos corporales más lentamente que la urea. Excepto una pequeña parte que se excreta vía intestinal con las heces, la mayoría se elimina vía renal a través del glomérulo, y no es ni absorbida ni secretada de forma significativa a nivel tubular. Puesto que su producción es relativamente constante, un incremento de la concentración de creatinina sérica indica una excreción renal disminuida.

Su concentración en sangre, no obstante, no se modifica en casos de traumatismos o inflamación muscular. Tampoco se modifica con la cantidad de proteínas ingeridas. Puede disminuir en casos de pérdida de masa muscular.

Aparentemente, debería bastar con la determinación de una de las dos y, según se ha comentado, la preferida sería la creatinina. Pero el diferente comportamiento de ambas sustancias justifica la doble determinación, pues la confrontación de los resultados puede ser interesante. Un aumento del cociente urea/creatinina, por elevación desproporcionada de la primera respecto a la segunda, puede interpretarse de varias formas: dieta rica en proteínas, hemorragia gastrointestinal, aumento del catabolismo proteico endógeno (fiebre, traumatismos, quemaduras, etc.) o perfusión renal insuficiente. La disminución del cociente urea/creatinina puede indicar una dieta pobre en proteínas o alteración de la funcionalidad hepática.

En función de la causa responsable, la azoemia se puede clasificar en (1):

- Prerenal: es una consecuencia de la reducción en la perfusión renal, como ocurre por ejemplo en casos de deshidratación o de insuficiencia cardíaca.
- Renal: se debe a trastornos del parénquima renal.
- Postrenal: aparece en casos de dificultad en la eliminación de la orina (p. ej. litiasis uretral, masas que ocluyan la luz de la uretra) o de salida anormal de la misma (p. ej. rotura de vejiga de la orina).

Esta clasificación es muy importante para el diagnóstico del proceso responsable. La azoemia prerrenal se reconoce, generalmente, por coincidir con una orina muy concentrada, con densidad > 1.030 (> 1.035 en gatos) en animales con trastornos que influyen sobre la perfusión renal. Los pacientes con azoemia postrenal suelen presentar signos de obstrucción de vías urinarias bajas (esfuerzos para orinar, imposibilidad de introducir una sonda uretral) o de perforación de estas (acúmulo de orina en cavidad peritoneal). La azoemia renal se diagnostica a menudo eliminando las causas anteriores y por la presencia de orina no adecuadamente concentrada.

I.2. Daño renal agudo

I.2.1. Definición

Los riñones presentan un alto riesgo de padecer daño isquémico y nefrotóxico debido a varios factores: un alto gasto cardíaco (20%), una alta demanda metabólica y una concentración de nefrotoxinas potencialmente elevada en las células epiteliales tubulares (2,3).

La insuficiencia renal consiste en un estado patológico en el que el riñón no es capaz de llevar a cabo sus funciones vitales de eliminación de productos de desecho, endocrinas y de mantenimiento del equilibrio hídrico, electrolítico y ácido-básico.

En el daño renal agudo (DRA), el fracaso de las funciones renales se establece de forma rápida (entre varias horas y varios días), en un riñón en principio normal.

I.2.2. Clasificación

Con el fin de avanzar en el estudio de la enfermedad renal en pequeños animales se creó, en 1998, la International Renal Interest Society (IRIS). Su objetivo es ayudar a los veterinarios a diagnosticar, comprender y tratar mejor la enfermedad renal en gatos y perros. IRIS clasifica el DRA en cinco estadios en función de la gravedad (I-V), basado en la concentración en sangre de creatinina y en determinados parámetros clínicos, como la producción de orina, analíticos (SDMA, glucosuria, etc) o de diagnóstico por imagen (Tabla 1) (4). Se puede obtener toda la información al respecto en la dirección www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html.

Tabla 1. Criterios de graduación del DRA según IRIS (4).

Estadio	Creatinina sanguínea	Descripción clínica
Grado I	< 1,6 mg/dl (< 140 µmol/l)	DRA no azoémico: a. DRA documentado: evidencia según historia clínica, datos laboratoriales o de imagen, oliguria/anuria clínica y/o b. Incremento progresivo no azoémico de la creatinina en sangre: ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l) en 48 h. c. Oliguria (< 1 ml/Kg/h) # anuria medida en 6 h.
Grado II	1,7 – 2,5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	DRA discreto: a. DRA documentado y azoemia estable o progresiva. b. Azoemia progresiva: aumento de la creatinina en sangre; ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l) en 48 h. c. Oliguria (< 1 ml/Kg/h) # anuria medida en 6 h.
Grado III	2,6 – 5,0 mg/dl (221 – 439 µmol/l)	
Grado IV	5,1 – 10,0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	DRA de moderado a grave. DRA documentado e incremento de la gravedad, azoemia y fracaso renal funcional.
Grado V	> 10,0 mg/dl (> 880 µmol/l)	

I.2.3. Etiopatogenia

Puede producirse por causas multifactoriales (Tabla 2), que se clasifican de forma convencional en función de la zona anatómica afectada, su extensión y la duración de los trastornos iniciales en:

DRA prerrenal (hemodinámico)

Se establece en caso de insuficiencia circulatoria e hipotensión arterial. Se reduce la perfusión renal (al principio de forma fisiológica, para preservar la perfusión de órganos vitales tales como corazón y cerebro) y, con ella, la presión hidrostática de los capilares glomerulares, responsable de la reducción del filtrado. Incluye procesos como deshidratación (Figura 1), hipovolemia, hipotensión, shock, alteraciones en el volumen de sangre circulante (p. ej. insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática), anestesia, hipoadrenocorticismo, etc. (5).

Al principio no se acompaña de daño morfológico de los riñones y es reversible si son corregidas las deficiencias hemodinámicas subyacentes.



Figura 1. Gato con DRA y con signos de deshidratación (pliegue de piel positivo).

DRA parenquimatoso

Se debe a una lesión morfológica a nivel de vascularización renal, glomérulos, epitelio tubular o intersticio renal.

Puede ser consecuencia de la isquemia producida por una alteración hemodinámica prolongada (p. ej. shock; puede comenzar como DRA prerrenal), enfermedades inflamatorias progresivas y de rápida evolución (p. ej. glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, etc.), enfermedades sistémicas con afectación renal (p. ej. lupus eritematoso sistémico, endocarditis bacteriana, etc.), infecciones (p. ej. leptospirosis) o nefrotoxinas, tanto exógenas (p. ej. antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, anfotericina B, etilenglicol, etc.) como endógenas (p. ej. hipercalcemia).

DRA postrenal

Es la consecuencia de la obstrucción de vías urinarias (p. ej. por urolitos, coágulos de sangre, masas, etc.) o de la desviación del flujo urinario (p. ej. rotura de vejiga de la orina, rotura uretral, etc.), lo que produce el acúmulo de sustancias de desecho en el organismo. La obstrucción urinaria disminuye el aclaramiento renal por una combinación de factores neurohumorales y por incremento de la presión retrógrada de la orina hasta el riñón. Este incremento de presión altera el equilibrio de presiones hidrostática y osmótica y disminuye el filtrado glomerular (5). Su identificación y tratamiento de forma rápida reduce la uremia y evita el daño renal irreversible.

Tabla 2. Principales causas de daño renal agudo (DRA) en perros y gatos.

Prerenales				
Insuficiencia cardíaca congestiva	Hipoadrenocorticismo	Hipoalbuminemia	Shock hipovolémico	Shock hipotensor
Shock séptico				
Intrarrenales				
<i>Causas hemodinámicas</i>				
Shock hipovolémico	Shock cardiovascular	Shock hipotensor	Shock séptico	
<i>Nefrotoxinas</i>				
Compuestos orgánicos (etilenglicol, tetracloruro de carbono, pesticidas, herbicidas)	Antibióticos (aminoglucósidos, tetraciclinas, vancomicina, sulfonamidas, cefalosporinas)	Quimioterápicos (cisplatino, metotrexato, ciclofosfamida, doxorubicina, azatioprina)	Pigmentos (hemoglobina, mioglobina)	AINEs
Metales pesados (mercurio, plomo, arsénico, cadmio, talio, cobre)	Contrastes radiológicos	Veneno de serpiente	Antifúngicos (anfotericina B)	Antiprotozoarios (sulfadiazina, trimetoprim-sulfametoxazol, tiacetarsamida)
<i>Causas infecciosas</i>				
Leptospirosis	Pielonefritis			
<i>Otras causas</i>				
Hipercalcemia	Linfoma	Traumatismos	Glomerulonefritis	
Postrenales				
Cálculos renales bilaterales	Cálculos ureterales bilaterales	Cálculos uretrales	Neoplasia uretral	Compresión extraluminal de vías urinarias
Rotura de vías urinarias	Enfermedades prostáticas			

I.2.4. Fases del DRA

1. Comienza sin signos clínicos, por un daño isquémico o nefrotóxico que, a medida que avanza, va alterando la función renal (azoemia y disminución de la producción de orina). La duración de esta fase es variable, dependiendo de la causa y de la gravedad (6).
2. A continuación, el daño se extiende, aumentando la hipoxia y la respuesta inflamatoria (7). Las estructuras corticales (túbulo proximal y asa de Henle) son las más predispuestas a padecer daño tóxico e isquémico, ya que reciben el 90% del flujo sanguíneo renal, y tienen un alto metabolismo. La hipoxia disminuye el ATP el cual, a su vez, daña la bomba sodio-potasio con la consiguiente muerte celular (8). Tras el daño celular se produce una pérdida del borde en cepillo de las superficies celulares basales y apicales, causado por un incremento en el calcio citosólico (9). Las anomalías clínicas y laboratoriales pueden no ser evidentes durante las dos primeras fases (10).
3. La tercera fase es de mantenimiento y suele durar 1-3 semanas. La producción de orina puede disminuir (oliguria) o incluso cesar (anuria) (10).
4. Por último, tiene lugar una fase de recuperación. Se caracteriza por un aumento en la producción de orina que se puede acompañar o no por una disminución del sodio urinario, debido a que el túbulo proximal y la región ascendente del asa de Henle tienen reducido el número de transportadores de sodio, y la proteína acuaporina 2 (6,11). Durante esta fase, las pérdidas extremas de sodio pueden conducir a una depleción de volumen que puede dificultar la recuperación renal. La regeneración y reparación del tejido renal puede tardar semanas o meses (5). El animal puede padecer una disfunción renal de por vida (10).

I.2.5. Diagnóstico

Anamnesis

Es frecuente encontrar antecedentes de traumatismos, ingestión de sustancias tóxicas, enfermedades sistémicas, enfermedades infecciosas o tratamientos con determinados fármacos (p. ej. antibióticos aminogluósidos).

Sintomatología

Los signos clínicos iniciales son inespecíficos y suelen aparecer de forma súbita (horas o días): apatía, anorexia, vómitos o diarreas. Frecuentemente aparecen otros, tales como halitosis, oliguria-anuria o, con menos frecuencia, poliuria, ataxia o convulsiones. En casos de DRA postrenal puede aparecer estranguria, disuria o anuria.

La presentación clínica del DRA puede ser muy similar a la de enfermedad renal crónica (ERC), por lo que es muy importante que el clínico sea capaz de distinguirlos para establecer el tratamiento y el pronóstico adecuados.

Examen físico

Se puede detectar deshidratación, hipotermia (frecuente en la uremia, a menos que exista un proceso infeccioso o inflamatorio), úlceras en la mucosa oral o lingual, necrosis del borde de la lengua, inyección escleral, taquipnea y bradicardia. A no ser que exista una enfermedad sistémica concomitante, el peso y el aspecto del pelo del animal son normales.

En casos de DRA postrenal se puede detectar la presencia de vejiga de la orina muy distendida, líquido abdominal, tumefacción o cambio de coloración de la región perineal, alteraciones prostáticas o masas en uretra o vejiga de la orina. Un sondaje uretral puede ser necesario para ayudar a descartar obstrucción del tracto urinario inferior.

Análisis de laboratorio

Hematología: el recuento eritrocitario, valor hematocrito y concentración de hemoglobina suelen estar normales o aumentados en animales deshidratados. Se debe evaluar con precaución y valorando siempre el estado de hidratación (la deshidratación proporciona valores de la serie roja falsamente elevados y la hiperhidratación falsamente bajos) o la presencia de hemorragias (1). La leucocitosis puede indicar una etiología de carácter inflamatorio o infeccioso (1,10).

Bioquímica sanguínea: se caracteriza por la presencia de azoemia, indicativa de un descenso del grado de filtración glomerular. Puede presentarse hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia moderada (a menudo inferior a 7 mg/dl en perros intoxicados por etilenglicol). La potasemia varía, aunque suele estar aumentada (5,5-9,0 mEq/L) en proporción al grado de azoemia. La concentración de bicarbonato disminuye en proporción directa a la gravedad del proceso. Además, se deben hacer tantas determinaciones como sean necesarias para diagnosticar la enfermedad responsable del DRA, como por ejemplo lipasa pancreática específica de especie en caso de pancreatitis (5).

Desde hace algunos años se están utilizando biomarcadores más sensibles que la creatinina sérica. Entre ello se debe destacar la dimetil arginina simétrica (SDMA) y la cistatina C sérica, que presentan una alta correlación con la tasa de filtración glomerular (TFG) en el perro.

Análisis de orina: es fundamental en el diagnóstico del proceso y en la diferenciación de la causa de azoemia. La densidad suele ser isostenúrica o moderadamente hiperestenúrica, normalmente inferior a 1.035. Puede presentarse también proteinuria y glucosuria (indicador de daño tubular). La concentración de electrolitos y de creatinina puede ayudar a distinguir entre azoemia prerrenal y renal. En el primer caso la funcionalidad renal se mantiene, por lo que se retiene sodio y cloro y se elimina creatinina. En el segundo, aumenta en orina la concentración de sodio y de cloro, mientras que se retiene creatinina (Tabla 3) (10). En el sedimento urinario se pueden observar cilindros (en orinas recién extraídas, ya que son frágiles y desaparecen con rapidez), eritrocitos, leucocitos, bacterias y, en intoxicación por etilenglicol, cristales de oxalato cálcico. En pielonefritis suele haber crecimiento en los cultivos bacterianos.

Tabla 3. Parámetros de la orina útiles para diferenciar azoemia prerrenal y renal (10).

Test	Prerrenal	Renal
Sodio urinario	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Cloro urinario	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Creatinina urinaria/creatinina plasmática	> 40	< 20
Excreción fraccional de sodio	< 1%	< 2%

La determinación de enzimas (p. ej. gamma-glutamyl-transpeptidasa -GGT- y N-acetil-beta-D-glucosamida -NAG-) constituye un método sensible para detectar daño tubular temprano. Aún más exacto es calcular sus ratios con la creatinina, ya que se ha demostrado en el perro que su alteración antecede a la aparición clínica de la azoemia. Su determinación está indicada en perros en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos. La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) también aumenta antes que la creatinina en sangre, y puede ayudar a diferenciar entre DRA y ERC.

La excreción fraccional de sodio también es útil en el diagnóstico, y se considera más exacta que su concentración en orina, ya que ésta puede ser variable. No obstante, también puede fallar en estados ávidos de sodio, como por ejemplo fallo cardíaco congestivo, hepático o síndrome nefrótico (12,13). Se calcula con la fórmula:

$$E_{\text{rNa}} = (\text{Na orina} \times \text{creatinina plasma}) / (\text{creatinina orina} \times \text{Na plasma}) \times 100$$

Un resultado $< 1\%$ indica trastorno prerrenal, puesto que existe una adecuada función tubular. Un valor $> 1\%$ indica enfermedad renal parenquimatosa.

Análisis del líquido peritoneal: indicado cuando se sospecha de rotura de vejiga de la orina, en cuyo caso la concentración de creatinina es superior a la plasmática.

Serología: está indicada en animales que viven en zonas endémicas de leptospirosis.

Diagnóstico por imagen

Las radiografías simples de abdomen aportan información sobre el tamaño renal (en proyección ventrodorsal es 2,5-3,5 veces la longitud de la segunda vértebra lumbar en perros y 2-3 veces en gatos) (10) y la presencia de cálculos radiopacos vesicales y uretrales (1). La urografía intravenosa no suele ser útil en la identificación de los casos de DRA, con la excepción de obstrucción ureteral por urolitos en gatos. Animales con creatinina sérica > 4 mg/dl no deberían ser sometidos a esta técnica diagnóstica, ya que carecen de suficiente funcionalidad renal para concentrar y excretar el medio de contraste. Los contrastes iodados, además, son potencialmente nefrotóxicos (10).

La ecografía proporciona datos más exactos que la radiología sobre las alteraciones de la forma del riñón y la patología responsable. Facilita la obtención de muestras mediante biopsia o aspiración con aguja fina para su estudio citológico, histopatológico o para cultivos. El hallazgo ecográfico inespecífico más frecuente es una corteza renal sensiblemente hiperecónica. También permite sospechar de pielonefritis, intoxicación por etilenglicol (Figura 2) y neoplasias (10). La ecografía Doppler color proporciona además datos sobre el flujo sanguíneo renal y es muy útil para la confirmación de isquemia renal (1).

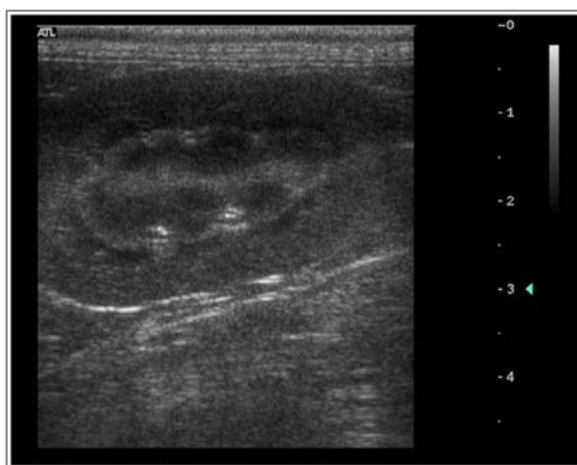


Figura 2. Ecografía renal en un perro. Intoxicación por etilenglicol. Se observa una banda hiperecogénica en la unión corticomedular.

Biopsia renal

Puede ser necesaria en algunos casos para establecer un diagnóstico exacto, así como el pronóstico de la función renal. Está indicada en: ausencia de diagnóstico definitivo, sospecha de glomerulopatías (proteinuria significativa y persistente) para diferenciar entre glomerulonefritis, amiloidosis y glomeruloesclerosis (presentan distinto pronóstico), confusión entre DRA y ERC y fracaso del tratamiento con métodos conservativos (oliguria persistente durante 2-3 días de tratamiento o uremia e hiperkalemia graves durante 5-7 días). Es útil para evaluar si están intactas las membranas basales de los túbulos, lo que establece un pronóstico favorable, ya que es una evidencia de regeneración tubular. La presencia de cilindros granulosos en cantidad apreciable, necrosis tubular extensa, mineralización y fibrosis intersticial con destrucción de membranas basales son signos de mal pronóstico.

I.2.6. Tratamiento

Está dirigido a limitar el daño renal y ayudar a la recuperación celular. Se deben establecer estrategias que mejoren el suministro de oxígeno, disminuyan las demandas metabólicas y mantengan el flujo de orina. Es más útil durante las fases de inducción y extensión de la enfermedad, y menos en la de mantenimiento y en fases más avanzadas (5). Es muy importante comenzar el tratamiento cuanto antes. El tratamiento etiológico, si es posible, es el indicado (1).

Corrección de los desequilibrios hídricos

Va dirigido a la normalización del equilibrio hídrico, resolución de los trastornos hemodinámicos y estimulación de la formación de orina. Una vez calculado el déficit hídrico, éste debe ser corregido vía intravenosa con Ringer lactato (siempre que no exista hiperkalemia) o solución salina en el transcurso de las 2-4 primeras horas del tratamiento (proporciona el mejor método para restaurar el volumen de líquido extracelular y la presión sanguínea).

$$\text{Volumen a administrar (ml)} = \text{peso corporal (Kg)} \times \text{déficit estimado (\%)} / \times 1.000$$

En casos de shock hipovolémico (presión sanguínea sistólica < 80 mmHg, disminución de la perfusión indicado por extremidades frías, mucosas pálidas y aumento del tiempo de relleno capilar, hipotermia o taquicardia), el líquido debe ser reemplazado rápidamente (aproximadamente 90 ml/Kg/h en perros y 45-60 ml/Kg/h en gatos). El 25% de este volumen debe ser administrado en 5-15 minutos (14) para prevenir una isquemia prolongada de tejidos periféricos y una exacerbación del fallo renal. Si los parámetros hemodinámicos no mejoran se repite la dosis. Debe ir acompañado de maniobras de resucitación si fuera necesario. Si no hay signos de shock (la deshidratación inferior al 5% no se detecta clínicamente en perros y gatos), debe calcularse la administración de fluidos correspondiente y ser administrados en 24 horas, Después se continua con la dosis de mantenimiento.

Para evitar la sobrehidratación, deben controlarse los siguientes parámetros: peso corporal, valor hematocrito y concentración plasmática de proteínas totales. Sus manifestaciones clínicas incluyen aumento en la intensidad de los sonidos broncoalveolares a la auscultación torácica, taquicardia, inquietud y descarga nasal serosa.

En caso de pérdida grave de sangre, se debe realizar una transfusión sanguínea o administrar soluciones coloidales (1). Tras una correcta respuesta a la hidratación, el flujo de orina debería aumentar a 2-5 ml/Kg/h, dependiendo de la velocidad de la administración de los líquidos intravenosos (10).

Tratamiento de la oliguria

Un animal se considera oligúrico cuando la producción de orina es inferior a 0,27 ml/Kg/hora y, tras la rehidratación, inferior a 1-2 ml/Kg/hora (15,16).

La imposibilidad de inducir una diuresis adecuada mediante la corrección del déficit hídrico, indica la existencia de una lesión grave del parénquima renal. No se debe forzar nunca la diuresis en animales deshidratados, puesto que se pueden agravar la deshidratación y los trastornos electrolíticos. En caso de que persista la oliguria tras corregir la deshidratación, y aunque existe controversia sobre su eficacia clínica, está indicada la utilización de diuréticos:

- **Diuréticos osmóticos:** contraindicados en pacientes sobrehidratados, puesto que aumentan el volumen intravascular y pueden precipitar la aparición de un edema pulmonar.

- **Manitol** (soluciones del 10 - 20 %): su eficacia en el tratamiento del DRA en animales no se ha evaluado totalmente. No obstante, debería emplearse inicialmente (Tabla 4), con preferencia a los diuréticos de asa, excepto en animales sobrehidratados, con edema pulmonar o con insuficiencia cardíaca congestiva. Disminuye la resistencia vascular renal y la tumefacción celular, incrementa

el flujo sanguíneo renal, la excreción de solutos y el flujo tubular osmótico y contribuye a eliminar la obstrucción tubular por detritus y cilindros y los radicales libres tóxicos.

- Solución hipertónica de glucosa (10-20 %): se ha propuesto como una alternativa al manitol, aunque no presenta tantos efectos beneficiosos como éste. Su acción sobre la estimulación del flujo tubular y sobre la producción de orina son semejantes a los del manitol y proporcionan, además, energía metabolizable.

- **Furosemida** (diurético de asa): es un potente agente natriurético que se puede utilizar solo o en combinación con manitol o dopamina (en cuyo caso es más efectiva). En general es menos eficaz que el manitol para mejorar la función renal, tiene un mecanismo de acción semejante a él y produce, además, vasodilatación, lo que contribuye a su acción diurética. Debido a su riesgo limitado y a su corto periodo de acción, se utiliza rutinariamente en casos en los que el tratamiento de administración de líquidos por sí solo no funciona (Tabla 4). No se recomienda en animales con DRA por administración de aminoglucósidos porque se ha demostrado que exacerba la toxicidad renal de la gentamicina.

- **Dopamina**: se han estudiado sus efectos en personas con oliguria, aunque no aumenta la TFG (17,18). Debido a su falta de eficacia y a sus efectos colaterales, no suele utilizarse en el tratamiento de la oliguria por enfermedad renal (15,19). Los gatos presentan una falta de receptores específicos para la dopamina a nivel renal, lo que hace que las dosis necesarias para provocar la diuresis ($> 10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$) sean prácticamente no recomendadas.

- **Antagonistas de los canales del calcio**: presumiblemente revierten la vasoconstricción renal por vasodilatación predominantemente glomerular, inhibición de la vasoconstricción inducida por mecanismos de tipo feedback tubuloglomerulares, natriuresis independiente de la TFG y disminución del daño renal posterior a trasplantes. Parece ser que mejora la producción de orina y contribuye a la resolución de la azoemia (20).

Corrección de los trastornos electrolíticos y ácido-base

- **Hiperkalemia**: constituye el trastorno electrolítico más frecuente del DRA oligúrico y oligoanúrico. Los objetivos perseguidos con el tratamiento son: antagonizar sus efectos de membrana, redistribuir el potasio desde el espacio extracelular al intracelular y eliminar potasio del organismo.

- **Hiperkalemia grave** (concentración de potasio $> 8 \text{ mEq}/\text{L}$): es muy peligroso para la vida del animal. Se pueden producir alteraciones electrocardiográficas graves (bradicardia, disminución de la amplitud de la onda P, prolongación del intervalo PR, ondas T puntiagudas o bifásicas y ensanchamiento del complejo QRS; Figura 3). Para corregir sus efectos cardiotóxicos se debe administrar gluconato cálcico al 10% (Tabla 4) de forma lenta hasta efecto. Éste se observa en 25-30 minutos. Se debe monitorizar la presión arterial y el ECG durante la administración. Posteriormente, se debe reducir temporalmente la concentración de potasio sérico mediante su traslado desde el espacio extracelular al intracelular con bicarbonato sódico o insulina y glucosa.

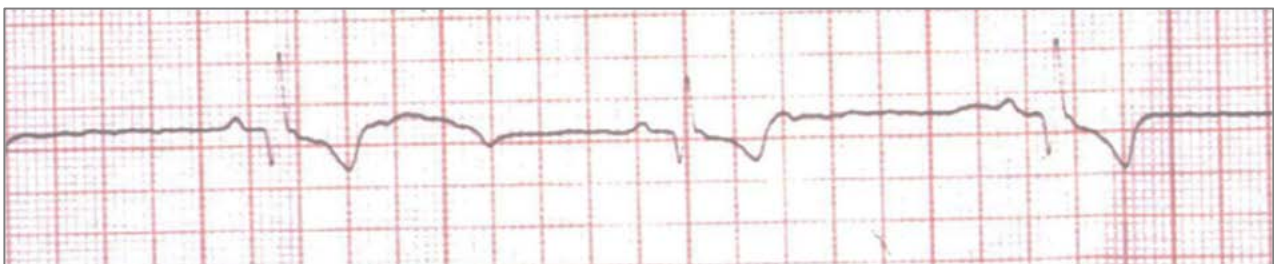


Figura 3. ECG de un perro con hiperkalemia por DRA. Se puede apreciar bradicardia, disminución de la amplitud de las ondas P, prolongación del intervalo P-R y ondas T puntiagudas.

- *Hiperkalemia moderada* (concentración de potasio = 6-8 mEq/L): puede resolverse con una diuresis adecuada. Si no es así se debe interrumpir la administración de líquidos que contengan potasio y administrar bicarbonato hasta corregir el déficit. Puede administrarse bicarbonato sódico (Tabla 4). Lo ideal es calcularlo en función del déficit de base. Su administración incrementa el pH extracelular, lo que traslada el potasio al interior celular intercambiándolo por iones hidrógeno. Está contraindicado en alcalosis metabólica, hiperhidratación e hipocalcemia. En el caso de que la administración de bicarbonato sea inefectiva, se debe administrar dextrosa (5) (Tabla 4). La glucosa estimula la liberación de insulina y el paso transcelular de potasio. Alternativamente, se puede administrar insulina regular (Tabla 4). Se debe controlar la glucemia durante algunas horas para evitar una hipoglucemia.

Tanto en caso de hiperkalemia grave como moderada, los tratamientos administrados son de acción corta, por lo que se debe instaurar inmediatamente un tratamiento para mantener la diuresis y, con ella, la excreción de potasio y la normokalemia.

- *Hiperkalemia leve* (concentración de potasio < 6 mEq/L): rara vez presenta problemas, aunque debe ser vigilada. Se suele resolver con la administración de líquidos.

Si el tratamiento convencional descrito falla, está indicado realizar diálisis o hemodiálisis.

- *Hipokalemia*: puede aparecer en la fase poliúrica del DRA siempre que las pérdidas de potasio superen a su ingreso. Puede agravarse por el uso de diuréticos y por la presencia de vómitos y diarreas. Aunque su presencia suele ser detectada por el laboratorio, si desciende por debajo de 2,5 mEq/L se manifiesta con signos clínicos tales como debilidad muscular, cansancio, vómitos, anorexia, íleo gastrointestinal y arritmias cardíacas. Si el animal come, el tratamiento consiste en administrar potasio vía oral (Tabla 4). El suplemento de potasio vía parenteral depende de su concentración en sangre, y debe hacerse siempre con precaución.

- *Acidosis metabólica*: cuando la funcionalidad renal fracasa, los riñones no son capaces de eliminar adecuadamente H^+ o de reabsorber HCO_3^- . Esto puede agravarse por acidosis láctica debida a la deshidratación y a la disminución de la perfusión tisular (5). Si es leve o moderada se suele corregir con la administración de suero salino fisiológico o soluciones electrolíticas equilibradas que restauren el volumen extracelular y el déficit de cloro. En casos más graves (pH sanguíneo < 7,2 o concentración de bicarbonato sérico < 14 mEq/L tras la corrección de líquidos) (10) se debe administrar bicarbonato sódico intravenoso según la siguiente fórmula:

$$\text{Bicarbonato sódico (mEq/L)} = \text{peso corporal (Kg)} \times 0,3 \times \text{déficit de bicarbonato.}$$

La mitad de la dosis calculada debe ser administrada en 20-30 minutos y el resto con la fluidoterapia durante 2-4 horas. El equilibrio de la dosis inicial de bicarbonato requiere de 2 a 4 horas. Es necesario realizar un seguimiento diario de la concentración de bicarbonato sérico.

El tratamiento con bicarbonato sódico induce la combinación de H^+ con HCO_3^- para formar H_2CO_3 . Éste se disocia en H_2O y CO_2 , que es eliminado por los pulmones. Sin embargo, la administración de bicarbonato sódico puede incrementar la PCO_2 y llevar a una acidosis paradójica de SNC, donde vuelve a convertirse en H^+ . Por ello, este tratamiento está contraindicado en hipernatremia (5). Un exceso en su administración también puede producir alcalosis metabólica, déficit del calcio ionizado y edema cerebral.

Alteraciones del calcio y del fósforo

El PO_4 de la dieta es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y eliminado por el riñón. Si disminuye la excreción renal se produce hiperfosfatemia. La fluidoterapia puede solucionar parcialmente el problema. En el caso de nutrición enteral, se pueden administrar quelantes del fósforo, como hidróxido de aluminio (Tabla 4). El incremento brusco del fósforo en sangre puede llevar a hipocalcemia debido al efecto de la ley de masas. La disminución del calcio estimula a la síntesis de hormona paratiroidea, lo que produce un aumento del calcio. La acidosis metabólica también aumenta la concentración de

calcio ionizado. No obstante, la tetania por hipocalcemia es de presentación rara en DRA. Se puede producir en casos de intoxicación por etilenglicol. En estos casos, el tratamiento con calcio puede aumentar la mineralización de los tejidos blandos, por lo que se recomiendan dosis mínimas de gluconato cálcico al 10%.

Hipertensión

Puede ser una complicación común en animales con DRA (21), con sus correspondientes complicaciones (desprendimiento de retina, hipema, hemorragia de SNC, agravamiento de la enfermedad renal, etc.). A veces, en casos de hiperhidratación, la suspensión de la administración de líquidos es suficiente para corregirla. Si la presión arterial sistólica se mantiene por encima de 180 mmHg, está indicado la administración de amlodipino (Tabla 4).

Tratamiento de apoyo

La clorhexidina al 0,2% (enjuagues) mejora apreciablemente la estomatitis urémica (úlceras orales y necrosis del borde de la lengua). La lidocaína tópica mejora el dolor producido en la mucosa oral por úlceras graves o por necrosis lingual.

Los antagonistas de receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones están indicados para el tratamiento de mantenimiento de la gastritis, vómitos y úlceras gástricas. Se utiliza ranitidina, famotidina y omeprazol (Tabla 4). Se debe tener cuidado con la dosis a emplear, ya que el 50-70 % de estos fármacos se elimina vía renal, por lo que se debe reducir la dosis terapéutica en función del grado de filtración glomerular para evitar efectos colaterales indeseados. Se deben combinar con protectores de mucosa, aunque a veces no se pueden administrar debido a la presencia de vómitos continuados, ya que son de administración oral. El sucralfato ejerce una acción beneficiosa para la gastritis o úlceras gástricas (Tabla 4).

Los antieméticos están indicados si los vómitos persisten a pesar de la restricción de ingesta oral y del tratamiento de gastritis. Los más utilizados son los procinéticos.

- Metoclopramida: actúa directamente a nivel del quimiorreceptor central (Tabla 4). Es más efectiva en infusión continua. Debido a que su excreción es renal, puede ser necesario modificar la dosis.
- Domperidona (Tabla 4): sus efectos antieméticos se deben a una combinación de acción periférica (procinética) y antagonismo de los receptores de la dopamina en la zona de emisión de los quimiorreceptores.
- Maropitant (Tabla 4): es un antagonista de los receptores de la neurocinina (NK1), por lo que bloquea la acción farmacológica de la sustancia P (neuropéptido de la familia de las taquicinas localizado en concentraciones significativas en los núcleos que comprenden el centro emético y que se considera un neurotransmisor clave en la emesis) en el SNC.

La transfusión sanguínea está indicada en casos graves con anemias severas. No obstante, el sangrado urémico mejora cuando disminuye la azoemia. El uso de fármacos estimulantes de la eritropoyesis se considera en casos de animales en diálisis o como tratamiento prolongado de soporte tras una crisis urémica.

Los antibióticos pueden prevenir o tratar infecciones ya instauradas. La susceptibilidad de padecer infecciones en animales urémicos está considerablemente incrementada debido al daño producido en los mecanismos de inmunidad. En leptospirosis se deben administrar derivados de la penicilina y doxiciclina. En pielonefritis se debe realizar un antibiograma de la orina.

Tratamiento nutricional

La desnutrición proteica y calórica influye en el agravamiento progresivo de la enfermedad. Además, la convalecencia de estos pacientes es larga, teniendo en cuenta que tienen tendencia a ser

hipercatabólicos, hiperazoémicos, acidóticos e hiperfosfatémicos. Aunque no se ha descrito una dieta ideal, las proteínas deberían ser sustituidas por aminoácidos esenciales (requerimientos proteicos para un perro urémico de 0,3 g/Kg/día de una solución de aminoácidos básicos o 2,2 g/Kg/día de proteínas totales). Además, la dieta debe ser restringida en fósforo y acompañada de quelantes del fósforo para combatir la hiperfosfatemia.

Algunos animales no toleran la ingesta oral, por lo que se debe considerar alimentación mediante sondaje gástrico, enteral o parenteral.

Diálisis y trasplante renal

Indicado en pacientes que no responden al tratamiento médico. Esta técnica, consistente en la transferencia de líquidos y solutos de un compartimento a otro a través de una membrana semipermeable (peritoneo o riñón artificial), alarga las expectativas de vida, permitiendo en algunos casos la recuperación potencial del riñón. Sin embargo, la dificultad técnica hace que no sea un tratamiento de rutina, y que no esté al alcance de la mayoría de los hospitales veterinarios.

Diálisis peritoneal: constituye la forma más práctica de realizar una diálisis en animales. El dializado es instilado en la cavidad abdominal y, por transporte difuso y convectivo, los desechos urémicos y el exceso de líquidos difieren desde el plasma para equilibrarse con él a través de la barrera limitante que supone la membrana peritoneal.

Hemodiálisis: conceptualmente es un procedimiento similar al anterior, pero la membrana peritoneal es sustituida por una artificial que, además, está situada fuera del animal. Se trata de una técnica factible, segura, eficaz e indispensable tanto en perros como en gatos con uremia peligrosa para su vida, pero su elevado coste y la complejidad técnica limitan su uso en medicina veterinaria. Algunos estudios clínicos han mostrado que no hay diferencias significativas en términos de tasas de mortalidad de la diálisis en comparación con el tratamiento conservador (23).

Trasplante renal: su utilización se ha realizado en perros y, sobre todo, en gatos en determinados centros médicos. Sin embargo, su coste lo hace aún poco factible (5).

I.2.7. Pronóstico

A diferencia con la ERC, el DRA es, en determinados casos, potencialmente reversible. Los indicadores pronósticos más importantes son la gravedad de la azoemia, las lesiones histopatológicas y la respuesta al tratamiento. Se han demostrado tasas más altas de mortalidad en gatos y perros con DRA debido a etiologías no infecciosas en relación con las etiologías infecciosas (23). En DRA prerrenal y postrenal, el pronóstico es leve siempre que se identifiquen y resuelvan a tiempo las causas responsables.

En DRA intrarrenal no oligúrico el pronóstico puede variar, ya que es predecible una recuperación total o parcial del riñón en un plazo que oscila entre 3 y 6 semanas.

En casos de DRA oligúrico el pronóstico es reservado-malo. En el mejor de los casos, tras una fase de recuperación poliúrica, la función renal necesita de 4 a 12 semanas para volver total o parcialmente a la normalidad clínica.

En el DRA anúrico el pronóstico suele ser mortal, a menos que se tenga éxito mediante técnicas de diálisis durante periodos prolongados. El trasplante renal constituye en perros y, sobre todo, en gatos, una alternativa cuando continúa alterada la función renal.

Tabla 4. Fármacos y su dosificación (22) utilizados en el tratamiento del daño renal agudo (DRA).

Fármaco	Perro	Gato
Amlodipino	0,05-0,1 mg/Kg/12-24 h VO	0,625-1,25 mg/gato/24 h VO
Bicarbonato sódico	8-12 mg/Kg/8-12h VO (dosis inicial). En acidosis metabólica grave aplicar fórmula de cálculo.	8-12 mg/Kg/8-12h VO (dosis inicial). En acidosis metabólica grave aplicar fórmula de cálculo.
Cisaprida	0,1-0,5 mg/Kg/8-12h VO	2,5-5 mg/Kg/8h VO
Dextrosa	0,25-0,5 g/Kg IV	0,25-0,5 g/Kg IV
Domperidona	0,1-0,3 mg/Kg/12h VO	2-5 mg/gato/8h VO
Dopamina	2-10 µg/Kg/min. IV (infusion constante).	
Famotidina	0,5-1 mg/Kg/12-24h VO, IM, IV	0,5-1 mg/Kg/12-24h VO, SC
Furosemida	Dosis inicial de 2 mg/Kg IV. Si no hay diuresis en 1h repetir a 2-4 mg/Kg IV; Si no hay diuresis en 1h repetir a 2-4 mg/Kg IV; Alternativamente bolos de 1-2 mg/Kg IV seguido de infusión constante de 0,1-2 mg/Kh/h.	Dosis inicial de 2 mg/Kg IV. Si no hay diuresis en 1h repetir a 2-4 mg/Kg IV; Si no hay diuresis en 1h repetir a 2-4 mg/Kg IV; Alternativamente bolos de 1-2 mg/Kg IV seguido de infusión constante de 0,1-2 mg/Kh/h.
Gluconato cálcico al 10%	0,5-1,5 ml/Kg IV en 20-30 minutos (administración lenta)	
Hidróxido de aluminio	10-30 mg/Kg 3 veces/día VO	10-30 mg/Kg 3 veces/día VO
Insulina regular	0,5 U/Kg IV seguido de un bolo de glucosa de 1-2 g por unidad de insulina administrada.	
Manitol (solución al 10-20%)	Dosis inicial de 0,25-0,5 g/Kg IV (en 15-20 minutos). Si se produce diuresis significativa en 30-60 minutos, continuar con infusión intravenosa constante (1-2 mg/Kg/minuto) o con bolos intravenosos (0,25-0,5 g/Kg/4-6 horas durante 24-48 horas) (15). Dosis superiores a 2-4 g/Kg/día pueden producir DRA.	Dosis inicial de 0,25-0,5 g/Kg IV (en 15-20 minutos). Si se produce diuresis significativa en 30-60 minutos, continuar con infusión intravenosa constante (1-2 mg/Kg/minuto) o con bolos intravenosos (0,25-0,5 g/Kg/4-6 horas durante 24-48 horas) (15). Dosis superiores a 2-4 g/Kg/día pueden producir DRA.
Maropitant	1 mg/Kg/24h SC; 2 mg/Kg/24h VO 1 mg/Kh/24h SC (5 días)	1 mg/Kh/24h SC, VO
Metoclopramida	0,25-0,5 mg/Kg/12h IV, IM, SC, VO; 0,17-0,33 mg/Kg/8h 12h IV, IM, SC,	0,25-0,5 mg/Kg/12h IV, IM, SC, VO; 0,17-0,33 mg/Kg/8h 12h

	VO; 1-2 mg/Kg/24h IV (infusion constante).	IV, IM, SC, VO; 1-2 mg/Kg/24h IV (infusion constante).
Mirtazapina	1,1-1,3 mg/Kg/24h VO	1,9 mg/gato/48h VO
Omeprazol	0,5-1,5 mg/Kg/12-24h IV, VO (máximo 8 semanas).	0,75-1 mg/Kg/24h VO (máximo 8 semanas).
Potasio	1-3 mEq/4,5 Kg/12h VO 2,2 mEq/100 Kcal de comida.	2,2 mEq/4,5 Kg/12h VO 2-6 mEq/gato (dividido cada 8-12h) VO.
Ranitidina	2 mg/Kg/8-12h IV, VO (administración lenta)	2 mg/Kg/12h IV (infusion continua); 2,5 mg/Kg/12h IV (administración lenta); 3,5 mg/Kg/12h VO.
Sucralfato	500 mg/perro/6-8h (< 20 Kg) VO; 1-2 g/perro/6-8h (> 20 Kg) VO	250 mg/gato/8-12h VO

I.3. Enfermedad renal crónica

I.3.1. Definición

Enfermedad renal que ha persistido durante un largo período de tiempo (meses o años) provocando la pérdida de nefronas funcionales (anulación del 70-75% o más de la capacidad funcional de ambos riñones) y daños estructurales renales irreversibles.

Se trata de una enfermedad asociada principalmente a animales de edad avanzada, aunque puede aparecer a cualquier edad. El término *enfermedad renal en fase terminal* implica una enfermedad generalizada del riñón de tipo progresivo, irreversible y en estado muy avanzado. Su apariencia histopatológica se caracteriza por esclerosis glomerular, infiltrado tubulointersticial mononuclear abundante, dilatación tubular y epitelio tubular simplificado.

En la mayoría de las ocasiones la enfermedad es irreversible. Tras la corrección de posibles enfermedades primarias reversibles y/o componentes prerrenales o postrenales, no debe esperarse una mejoría adicional en la función renal ya que se producen mecanismos compensatorios y adaptativos diseñados para mantener la función renal, los cuales promueven la pérdida progresiva de las nefronas y la función renal restantes. Esta característica de la ERC (llamada "progresión espontánea de la ERC") ha sido explicada con la "hipótesis de compensación", que establece que la consecuencia de estos procesos adaptativos da como resultado un trabajo excesivo de las nefronas sobrevivientes. Por lo tanto, no es necesario que el proceso inicial de la enfermedad persista para que continúe la disminución progresiva de la función renal (24).

Constituye la enfermedad renal más frecuentemente diagnosticada en perros y gatos (24). En Estados Unidos se ha descrito una prevalencia de la enfermedad del 1-3% en gatos y del 0,5-1,5% en perros (25), y en Reino Unido del 0,02 al 1,44% en perros (26). En España no se han publicado datos al respecto, aunque, teniendo en cuenta la alta incidencia de enfermedades como leishmaniosis, es de esperar que la prevalencia en perros sea superior.

I.3.2. Clasificación

Como en el caso de DRA, IRIS también proporciona una clasificación de la ERC con el fin de facilitar el diagnóstico, la elección del tratamiento más adecuado y la monitorización de los pacientes. Esta

clasificación se basa, inicialmente, en la concentración de creatinina o de SDMA en sangre (preferiblemente de ambas) en ayunas, evaluadas en, al menos, dos ocasiones en un paciente hidratado y estable (Tabla 5).

La información aportada se completa con dos subclasificaciones, realizadas en función de la proteinuria (Tabla 6) y de la presión arterial (Tabla 7).

En base a estas categorías, se proporcionan algunas recomendaciones empíricas sobre el tipo de tratamiento lógico a usar en estos casos, así como predicciones basadas en la experiencia clínica sobre posibles respuestas al tratamiento. Para más información, consultar la página web de la Sociedad (<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>).

Tabla 5. Clasificación IRIS de la ERC en función de la concentración en sangre de creatinina y SDMA (4).

Estadio	Creatinina sanguínea ($\mu\text{mol/l}$; mg/dl)		Comentarios
	SDMA ($\mu\text{g/dl}$)		
	Perros	Gatos	
1	<125; <1.4 <18	<140; <1.6 <18	Creatinina en sangre normal o SDMA en sangre normal o levemente aumentado. Alguna otra anomalía renal presente (p. ej. capacidad inadecuada de concentración urinaria sin causa no renal identificable en gatos, palpación renal o hallazgos de imágenes renales anormal, proteinuria de origen renal, resultados anormales de biopsia renal, aumento de las concentraciones de creatinina o SDMA en sangre en muestras recogidas en serie). Concentración de SDMA en sangre elevada persistentemente ($> 14 \mu\text{g/dl}$).
2	125 – 250 1,4 – 2,8 18 – 35	140 – 250 1,6 – 2,8 18 - 25	Creatinina normal o levemente aumentada, azoemia renal leve (el valor inferior del rango se encuentra dentro del rango de referencia para la creatinina en muchos laboratorios, pero la insensibilidad de la concentración de creatinina como prueba de detección significa que los pacientes con valores de creatinina cercanos al límite de referencia superior a menudo tienen fracaso excretor). SDMA levemente aumentado. Signos clínicos generalmente leves o ausentes.
3	251 – 440 2,9 – 5,0 36 – 54	251 – 440 2,9 – 5,0 26 - 38	Azoemia moderada. Pueden estar presentes signos extrarrenales, con extensión y gravedad variables. Si no hay signos clínicos, el caso puede considerarse en estadio 3 temprano; la presencia de signos clínicos sistémicos numerosos y marcados puede justificar la clasificación como estadio 3 tardío.
4	>440; >5,0 >54	>440; >5,0 >38	Riesgo creciente de signos clínicos sistémicos y crisis urémica.

Tabla 6. Subclasificación IRIS de la ERC en función de la proteinuria (4).

UP/C		Subestadio
Perros	Gatos	
< 0,2	< 0,2	No proteinúrico
0,2 – 0,5	0,2 – 0,4	Límite de proteinuria
> 0,5	> 0,4	Proteinúrico

Tabla 7. Subclasificación IRIS de la ERC en función de la presión arterial (4).

Presión sanguínea sistólica (mmHg)	Presión sanguínea Subestadio	Riesgo de producir daño en órganos diana
< 140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Prehipertenso	Bajo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
≥ 180	Hipertenso grave	Alto

I.3.3. Etiopatogenia

La ERC puede ser congénita (p. ej. hipoplasia renal o riñones poliquísticos), familiar y adquirida. Sin embargo, en la mayoría de los casos se presenta en animales de edad avanzada como consecuencia de una enfermedad adquirida (Tabla 8).

Tabla 8. Principales causas de ERC en el perro y en el gato.

PERRO	GATO
<u>Congénitas</u>	<u>Congénitas</u>
Hipoplasia o displasia renal Riñones poliquísticos Nefropatías familiares (p. ej. Beagle, Lhasa Apso, Rottweilers, Golden Retrievers, Chow Chow, Bull Terriers, Cocker Spaniel, Shar Peis, Doberman Pinschers, Samoyedos, Basenji)	Hipoplasia o displasia renal Riñones poliquísticos Nefropatías familiares (p. ej. Abisinios)
<u>Adquiridas</u>	<u>Adquiridas</u>
Evolución a la cronicidad de un DRA Enfermedades infecciosas (leptospirosis, pielonefritis) Amiloidosis Neoplasias (raras) Nefrotoxinas Hiperparatiroidismo Enfermedades glomerulares Enfermedades tubulointersticiales Enfermedades inmunológicas (Lupus eritematoso sistémico)	Evolución a la cronicidad de un DRA Enfermedades infecciosas (PIF, pielonefritis) Amiloidosis Neoplasias (linfoma) Nefrotoxinas Hiperparatiroidismo Enfermedades glomerulares Enfermedades tubulointersticiales Enfermedades inmunológicas (Lupus eritematoso sistémico)

A menudo, la causa no puede ser identificada, lo que puede ser debido a tres circunstancias (1):

1. Los distintos componentes de la nefrona (glomérulo, túbulos, etc.) son funcionalmente interdependientes.
2. Las anomalías morfológicas y funcionales de los riñones pueden manifestarse clínicamente, en determinados casos, interdependientemente de la causa responsable.
3. No se pueden regenerar nefronas nuevas para sustituir a las destruidas.

El corazón y los riñones constituyen dos órganos que se encuentran interconectados desde un punto de vista funcional a través del conocido como “eje cardiorenal”. En medicina humana es bien conocido que la alteración de uno de estos dos sistemas puede tener repercusiones clínicas sobre el otro y viceversa. P. ej., un paciente con insuficiencia cardíaca experimentará una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica, lo que tendrá una repercusión negativa sobre la perfusión de los riñones, dando lugar a un deterioro de la función de estos. La interacción entre los sistemas mencionados aún no ha sido estudiada en profundidad en medicina veterinaria, aunque cada vez es mejor conocida (27).

I.3.4. Diagnóstico

Anamnesis

Es muy importante en la diferenciación entre DRA y ERC ya que, en este último caso, los signos clínicos habrán empezado de forma insidiosa desde hace semanas o meses. También se debe interrogar al propietario sobre la posible ingestión de medicamentos o sustancias nefrotóxicas (1).

Sintomatología

Es inespecífica. Los signos clínicos, que se suelen manifestar progresivamente a lo largo de semanas o meses, varían en función de la extensión del trastorno metabólico. Suelen consistir en pérdida de peso, poliuria, polidipsia y alteraciones gastrointestinales.

La poliuria/polidipsia constituye el signo clínico más frecuente y de más temprana aparición. A veces los dueños no se dan cuenta hasta que aparece nicturia. Es consecuencia de la incapacidad para concentrar adecuadamente la orina y a la sed subsiguiente. Si la TFG disminuye en tres cuartas partes, las nefronas restantes deben excretar cuatro veces más sodio y más agua para mantener el equilibrio de líquidos y de electrolitos. Los niveles de sodio, potasio y agua pueden mantenerse estables incluso con una reducción de la TFG superior al 80% (28). En etapas avanzadas de la enfermedad, los mecanismos compensatorios son limitados y finalmente fallan en etapas terminales (24).

Las complicaciones gastrointestinales se deben principalmente a la uremia y se caracterizan por:

- Anorexia: debido a hipokalemia, acidosis metabólica, anemia, hipergastrinemia y uremia.
- Pérdida de peso (Figura 4): debido a la anorexia, náuseas, vómitos, trastornos hormonales y metabólicos y aumento del catabolismo relacionado con la uremia.
- Vómitos: debido a la acción de toxinas urémicas sobre el quimiorreceptor central y/o a gastritis urémica (si es ulcerativa va acompañado de sangre).
- Estomatitis urémica: úlceras en la mucosa oral y lengua y necrosis lingual.
- Enterocolitis urémica: diarreas (menos frecuente que los vómitos) a menudo hemorrágicas.



Figura 4. Delgadez apreciable en un perro con ERC.

Con mucha menor frecuencia pueden aparecer signos clínicos derivados del desarrollo de un hiperparatiroidismo renal secundario (ver más adelante). Su desarrollo predispone al paciente a calcificación de tejidos blandos (estómago, riñones, hígado, corazón y pulmones) y a los signos clínicos de hiperparatiroidismo. Los animales más afectados suelen ser perros jóvenes, posiblemente porque sus huesos están en crecimiento, lo que les hace más susceptibles a los efectos adversos de la enfermedad. Aunque no se conocen bien las razones responsables, son los huesos del cráneo y de la mandíbula los más rápidamente afectados, hasta el punto de producirse una deformidad en la cara que clásicamente se conoce como *Síndrome de la mandíbula de goma* (1).

Exploración física

Es inespecífica. El animal puede mostrar delgadez y mal aspecto del pelo (Figura 4), úlceras orales, palidez de mucosas debido a la anemia (Figura 5), inyección escleral y deshidratación.



Figura 5. Perro con ERC. Palidez de mucosas indicativo de anemia.

Presión arterial sistémica

Es muy frecuente el desarrollo de hipertensión (presión sanguínea superior a 180/100 mm Hg en perros y 170/100 mm Hg en gatos, al menos en tres determinaciones separadas). La retinopatía ocurre aproximadamente en el 60% de los gatos hipertensos, constituyendo la manifestación clínica más frecuente (29). Los signos clínicos más observados en gatos son letargia, ceguera, hemorragia retiniana, desprendimiento de retina, hemorragia cerebral, ataques, estupor e hipertrofia ventricular (30,31). Se ha descrito tanto en perros como en gatos que la hipertensión se asocia a un aumento de la proteinuria la cual, a su vez, agrava la ERC (32,33). Se asocia también a un peor pronóstico y constituye una de las subclasificaciones desarrolladas en IRIS (Tabla 7) (4).

Análisis laboratoriales

El diagnóstico laboratorial constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico y control de la enfermedad.

Hematología: se caracteriza por anemia normocítica, normocrómica, no regenerativa y moderada, excepto en fases avanzadas de la enfermedad. Su origen es multifactorial: disminución de la vida media de los eritrocitos, anomalías nutricionales, presencia de sustancias en el plasma urémico que inhiben la eritropoyesis, pérdida de sangre, mielofibrosis y disminución de la síntesis renal de eritropoyetina. En algunos casos puede aparecer leucocitosis, indicativa de una lesión inflamatoria (p. ej. pielonefritis, caracterizada por neutrofilia con desviación a la izquierda).

Bioquímica: los hallazgos laboratoriales suelen ser el resultado del fracaso en los mecanismos de excreción renal. Se caracterizan por:

Azoemia: consecuencia de la pérdida de funcionalidad renal (ver apartado de azoemia).

Alteraciones de la calcemia y de la fosfatemia: los hallazgos más frecuentes en perros y gatos son hiperfosfatemia e hipocalcemia. Los riñones constituyen la ruta principal de excreción del fósforo. En la ERC se reduce la TFG y disminuye su excreción. Esto produce un aumento del fósforo sérico (hiperfosfatemia) y una reducción recíproca del calcio sérico, lo que estimula la liberación de hormona paratiroidea para producir un aumento en la reabsorción de calcio y en la excreción renal de fósforo (por disminución compensadora de la reabsorción tubular). Se debe recordar que el riñón es la principal fuente de 1-alfa-hidroxilasa, enzima encargada de convertir la 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-hidroxicolecalciferol, forma activa de la vitamina D₃ (calcitriol), y es un lugar importante en la excreción y metabolismo de la hormona paratiroidea. No obstante, acaba por producirse hipocalcemia que, unida a la hiperfosfatemia y a la disminución en la producción de calcitriol, se traduce en la presencia de niveles elevados de PTH y en hiperparatiroidismo renal secundario. Generalmente, el aumento en la concentración de fósforo sérico es paralelo al de la urea, de tal manera que la presencia de hiperfosfatemia suele detectarse en pacientes azoémicos. Se produce cuando el porcentaje de nefronas funcionales disminuye por debajo del 80%. Además, se ha demostrado en perros la relación existente entre la concentración plasmática de fósforo y del producto calcio x fósforo y la supervivencia (Figura 6) (34,35,36).

Aunque la hipocalcemia constituye el trastorno más frecuente del calcio en la ERC, a veces también puede detectarse hipercalcemia. Está indicado determinar la concentración de calcio ionizado, por ser un reflejo más exacto de la calcemia (37).

Hipermagnesemia: alteración bioquímica frecuente debido a que la eliminación del magnesio tiene lugar, principalmente, vía renal (38).

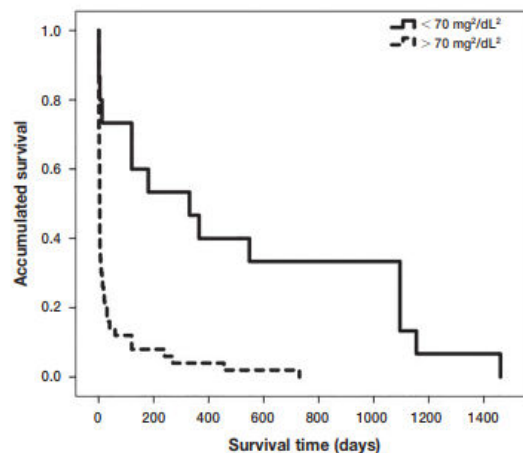


Figura 6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier correspondiente a perros con ERC según el producto calcio x fósforo plasmáticos. Tiempo medio de supervivencia de los perros con cociente calcio x fósforo $\leq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2 = 505,40$ días (rango = 113,31 - 539,52 días). Tiempo medio de supervivencia de los perros con cociente calcio x fósforo $>70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2 = 45,48$ días (rango = 5,8 - 149,0 días) (34).

Acidosis metabólica: el equilibrio ácido-base se mantiene normal durante cierto tiempo. No obstante, acaba por desarrollarse acidosis en un considerable número de casos (39,40), particularmente importante en el gato. Resulta primariamente de la incapacidad renal para excretar iones hidrógeno. De forma secundaria, es consecuencia de una amoniogénesis alterada, disminución en la filtración de fosfatos y compuestos sulfatados, disminución de la secreción de protones a nivel tubular y pérdida de bicarbonato.

Hipokalemia: es frecuente en gatos e infrecuente en el perro. Se atribuye a la disminución de la ingesta oral de potasio y a su pérdida con la orina. Esta última puede ser el resultado de la retención del sodio de la dieta, lo que produce a su vez la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (24).

Dimetil-arginina-simétrica (SDMA): es una molécula procedente de la metilación de la arginina (procedente, a su vez, de la degradación de las proteínas). Más del 90% es de eliminación renal por filtración, sin reabsorción tubular. Se correlaciona con la TFG en perros y en gatos. Constituye un marcador temprano de enfermedad renal (41,42) y se incrementa cuando la filtración glomerular disminuye un 30%. Su determinación se incluye en la clasificación IRIS (4).

Análisis de orina

Densidad: existe incapacidad renal de concentrar la orina, lo que se traduce en una densidad inferior a 1.030 en perros y a 1.035 en gatos. En fases avanzadas se detecta isostenuria (1.008-1.012). Es consecuencia del intento de compensación del riñón para eliminar las sustancias de deshecho por un número reducido de nefronas. Se debe al aumento de la cantidad de solutos eliminados por las nefronas funcionales, alteración de la arquitectura medular renal y a daño renal primario responsable de una deficiente respuesta tubular a la ADH.

Acilaramiento fraccional de fósforo: la medida de la eliminación del fósforo vía renal resulta de gran utilidad en la monitorización y tratamiento de la ERC. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Excreción fraccional de fósforo} = (\text{Uf} \times \text{Pcr}) / (\text{Ucr} \times \text{Pf}) \times 100 \text{ para expresarlo en porcentaje excretado}$$

Uf = concentración de fósforo en orina (mg/dl); Pcr = concentración de creatinina en plasma (mg/dl);
Ucr = concentración de creatinina en orina (mg/dl), Pf = concentración de fósforo en plasma (mg/dl).

Los valores normales, para el perro, están comprendidos entre 0,03 y 0,39 (3-39%).

Proteinuria: es muy frecuente, aunque la concentración de proteína en la orina suele ser moderada. Frecuentemente se relaciona con enfermedad glomerular. Sin embargo, parece ser que intervienen otros factores, tales como distintas alteraciones hemodinámicas que pueden influir a su vez en el propio daño glomerular. El valor de UP/C también es tenido en cuenta en la clasificación IRIS (Tabla 6) (4).

Sedimento urinario: con el objeto de encontrar hallazgos relacionados con daño renal, como por ejemplo cilindros (indicador de enfermedad tubular) o células de descamación.

Urocultivo: está indicado realizarlo de forma rutinaria para confirmar o descartar una infección del tracto urinario.

Radiología: la anomalía radiográfica más relevante es la alteración del tamaño renal. Un riñón pequeño, con forma irregular, se atribuye al estadio final de la enfermedad. Presenta especial valor diagnóstico en casos concretos, como los producidos por cálculos o neoplasias. En casos de sospecha de uropatía excretora puede estar indicada una urografía excretora. Sin embargo, su utilización se ve limitada por la alteración en la capacidad de excreción del riñón.

Ecografía: los riñones pueden aparecer más pequeños de lo normal, con contornos irregulares. En muchos casos de ERC, independientemente de su etiología, se produce fibrosis intersticial, detectada por aumento en la ecogenicidad de la corteza renal a menudo tan marcada que puede superar a la del parénquima hepático. En determinados casos se puede determinar la etiología de la enfermedad, como ocurre en casos de hidronefrosis o de riñones poliquísticos. No obstante, existen distintas patologías difusas y crónicas del parénquima del riñón, como las glomerulares, en las que no se aprecian alteraciones ecográficas. Las medidas ecográficas del riñón en gatos oscilan aproximadamente entre 3,8 y 4,4 cm (43,44).

Otros métodos de diagnóstico por imagen: la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) proporcionan una resolución de contraste y detalles arquitectónicos internos del riñón mejores que la radiología convencional. Además, las imágenes secuenciales de TC de los riñones tras la administración de medios de contraste yodados permiten una evaluación subjetiva o cuantitativa de la función renal (45). La RM abdominal ha tenido un uso más limitado en medicina veterinaria (46) debido al coste del equipo, la necesidad de anestesia prolongada, los avances en ecografía abdominal y la TC. Por ello, y a pesar de la excelente resolución de contraste de los tejidos blandos con la RM, la TC posiblemente sea la modalidad de imagen elegida para abdomen en comparación con la RM. La gammagrafía renal (escintigrafía) es un método rápido y no invasivo para evaluar la TFG. Además, permite que se puede determinar la función renal individual a partir de la absorción de pentetato de tecnecio ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) (45).

Biopsia: a veces, para conocer la naturaleza exacta de la lesión responsable de la enfermedad, se debe recurrir al examen histológico del parénquima renal. La biopsia constituye un complemento de los métodos diagnósticos descritos, además de contribuir a establecer un pronóstico y un tratamiento adecuado. Es particularmente útil en casos de glomerulopatías y neoplasias renales.

I.3.5. Tratamiento

El tratamiento de la ERC compensada es de tipo conservador y va dirigido a minimizar las consecuencias clínicas y fisiopatológicas derivadas de una función renal disminuida. Indudablemente, es mucho más efectivo si se combina con el tratamiento específico indicado para combatir la causa primaria de la enfermedad (p. ej. antibióticos en enfermedades infecciosas, corrección de la hipercalcemia en nefropatías hipercalcémicas, tratamiento de leishmaniosis, eliminación de obstáculos a la eliminación de orina o corrección de trastornos de la perfusión renal). No obstante, en un gran número de casos, no se llega al diagnóstico etiológico de la enfermedad. En cualquier caso, las lesiones renales en la ERC son irreversibles, por lo que ni siquiera con una terapia específica el riñón puede volver a la normalidad. Con el tratamiento, lo que se intenta principalmente es detener o ralentizar el daño renal.

En función de los hallazgos laboratoriales encontrados en cada paciente, se persiguen los siguientes objetivos: tratar la causa específica de la enfermedad (si es posible), disminuir los signos clínicos producidos por la uremia, mantener el equilibrio hidro-electrolítico, ácido-base y calórico, minimizar los efectos derivados de la pérdida de las funciones endocrinas del riñón y retrasar la progresión del fallo renal.

Al tratarse de un proceso dinámico y progresivo, son necesarios análisis sanguíneos periódicos y modificaciones del tratamiento según los resultados que se van obteniendo. Debe prestarse especial atención en evitar el uso de fármacos nefrotóxicos.

Tratamiento dietético

Constituye una pieza fundamental del tratamiento. Consiste en restringir el contenido en proteínas, fósforo y sodio, y en proporcionar cantidades suficientes de calorías, vitaminas y minerales, además de suplementar con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y antioxidantes. En el caso del gato es además muy importante un incremento en el aporte de potasio. Se debe rebajar la ingestión de proteínas no esenciales, con el fin de disminuir, a su vez, la producción de sustancias nitrogenadas (de excreción renal) y mejorar, así, los signos clínicos del animal. Aunque no se ha demostrado la existencia de una relación directa causa-efecto, el acúmulo en sangre de estas sustancias parece estar relacionado con los signos urémicos y con determinadas anomalías laboratoriales, sobre todo con la concentración de BUN.

La disminución de la ingestión de proteínas mejora los signos urémicos ya que, además, limita la ingesta de fósforo, mejora la PU/PD y disminuye la anemia y la acidosis metabólica. No está claro en qué momento se debe comenzar a restringir las proteínas. En general, los signos clínicos aparecen cuando las concentraciones de urea y de creatinina en sangre aumentan entre 1,5 y 2,5 veces por encima de sus valores normales. La restricción de proteínas debe ser individualizada en cada paciente. Hay que tener en cuenta por una parte que la uremia es un estado catabólico, en el que los requerimientos proteicos se incrementan y, por otra, que estos animales pueden desarrollar una acidosis metabólica, que también altera el metabolismo proteico. Por ello, la corrección de esta última es muy importante en el tratamiento dietético de la ERC. Por otro lado, la pérdida de albúmina y de eritrocitos por la orina y de sangre por el sistema gastrointestinal también aumentan los requerimientos proteicos.

Tras la restricción de proteínas, hay que controlar periódicamente al paciente, si es posible cada 15 días. En caso de que aparezcan evidencias de malnutrición proteica (hipoalbuminemia, anemia, pérdida de peso o de masa muscular), deberá aumentarse la ingesta. Además, se debe añadir suficiente cantidad de calorías no proteicas para minimizar el catabolismo de proteínas, necesario en la obtención de energía. Se recomienda una ingesta calórica para el perro de 55-110 Kcal/kg y día (en razas grandes una cantidad ajustada al límite inferior y en las pequeñas al superior).

Tratamiento de la anorexia urémica: la anorexia que presentan estos animales es consecuencia, entre otros factores, de la disminución de la palatabilidad (acrecentada por dietas bajas en proteínas, sodio y fósforo), mecanismos tóxicos y metabólicos. Como el tratamiento nutricional es muy importante a largo plazo, disminuir esta inapetencia es fundamental. El tratamiento consiste en:

- Tratar las náuseas y los vómitos urémicos, consecuentes a factores locales (gastritis, comida y bebida forzada, intolerancia a algunos fármacos) y centrales (estimulación del quimiorreceptor central por toxinas urémicas circulantes y por intolerancia a algunos fármacos). Se pueden administrar antagonistas de receptores H₂ (disminuyen la hipergastrinemia) como ranitidina (es de eliminación renal, comenzar con dosis mínimas), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), sucralfato como protector de mucosa (administrar 30 minutos después de la administración del resto del tratamiento oral para no interferir en su absorción), maropitant y metoclopramida, que disminuye la acción de las toxinas urémicas a nivel del quimiorreceptor central (es de eliminación renal, utilizar dosis mínimas) (Tabla 9).

- Mejorar la palatabilidad introduciendo los cambios en la dieta de forma progresiva, mezclándola con la habitual. Su textura debe ser parecida a la que estén acostumbrados y, si está caliente, mejor. Pueden añadirse agentes que mejoren el sabor tales como grasa animal, mantequilla o queso fresco y se debe dividir en pequeñas cantidades varias veces al día (al disminuir la distensión gástrica lo hacen también las náuseas).
- Estimulantes del apetito: sus efectos no están bien demostrados. El más utilizado es la mirtazapina (Tabla 9) que, además, disminuye el vómito (47). Su sobredosis puede producir hiperexcitabilidad, temblores y vocalización.

Tratamiento de la acidosis metabólica: indicado cuando descienden los niveles en sangre de bicarbonato (< 17 mEq/L) o de CO₂ total (< 18 mEq/L), aunque siempre debe ser confirmado mediante gasometría (1). Presenta numerosos efectos beneficiosos (mejoría de la anorexia, letargia, náuseas y vómitos). Además, previene los efectos metabólicos de la acidosis, limita el daño esquelético por desmineralización ósea al tamponarse con el hueso y corrige o evita los efectos adversos de la acidosis sobre el sistema cardiovascular. Deben extremarse las precauciones en algunos pacientes, pues un aumento del pH sanguíneo en animales con hipocalcemia puede precipitar la tetania y, si se administra sodio, hay que tenerlo en consideración en pacientes con insuficiencia cardíaca.

- Bicarbonato sódico: es el más utilizado (Tabla 9), aunque sus efectos de rebote sobre la acidez gástrica son difíciles de predecir. En casos graves, es conveniente comenzar con administración de bicarbonato sódico IV para aumentar el pH de la sangre. La fórmula utilizada, siempre que se trate de una acidosis simple, es:

$$\text{Bicarbonato sódico (mEq)} = \text{peso corporal (kg)} \times 0,3 \times \text{déficit de bicarbonato (bicarbonato deseado - bicarbonato medido)}$$

- Citrato potásico (Tabla 9): en el gato sirve también para el tratamiento de la hipokalemia (ver más adelante). Aumenta la absorción intestinal de aluminio (importante si se utilizan fármacos que lo contengan) e interfiere con el sucralfato.

Deben corregirse aquellos factores extrarrenales concomitantes que puedan exacerbar la acidosis, como p. ej. diarreas o deshidratación. Además, cada 10-14 días debe controlarse la concentración sérica de bicarbonato sódico y de CO₂.

Tratamiento de la hiperfosfatemia: dirigido a combatir el hiperparatiroidismo renal secundario, la osteodistrofia renal y la mineralización de tejidos blandos. La excreción fraccional de fósforo se puede utilizar como estimador de la actividad plasmática de la PTH. En el caso del perro, si se mantiene por debajo de 0,3 significa que el control de su excreción es adecuado. En hiperfosfatemia media o moderada se debe administrar dieta baja en fósforo, una vez que se ha corregido la deshidratación o cualquier otra causa prerrenal de hiperfosfatemia. Se debe hacer un control de la concentración del fósforo cada 2-4 semanas. Si no se normaliza la fosfatemia, se deben añadir a la dieta baja en fósforo quelantes de éste, administrados inmediatamente antes o mezclados con las comidas, que se unen al fósforo de la misma, así como al vehiculado con la saliva, bilis y secreciones intestinales. Los más utilizados son las sales de aluminio, como hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio y óxido de aluminio (Tabla 9). A largo plazo, el aluminio puede acumularse en hueso y cerebro. Aunque en el hombre se han descrito anemias microcíticas y enfermedades óseas, en animales no. Son más efectivas que las de calcio para unirse al fósforo. Las sales de calcio, principalmente carbonato cálcico y acetato cálcico (Tabla 9), no presentan los riesgos anteriores, aunque pueden producir hipercalcemia. Las dosis dependen de la concentración de fósforo sérico.

Tratamiento de la hipocalcemia: el mejor tratamiento es eliminar el hiperparatiroidismo. Está indicado en casos de hipocalcemia, evidencia radiológica o histológica de osteodistrofia renal y en ingesta inadecuada de calcio. Se recomienda administración oral de calcio hasta que el fósforo vuelva a la normalidad, puesto que un exceso (hipercalcemia) puede producir trastornos gastrointestinales y mineralizaciones

extraesqueléticas. Para aumentar la absorción del calcio administrado, éste debe repartirse en varias tomas al día, evitando mezclarlo con comidas ricas en fósforo (con el que forma un compuesto insoluble). Al igual que ocurre con el fósforo, debe monitorizarse su concentración en sangre periódicamente. El producto más utilizado es el carbonato cálcico (Tabla 9).

Tratamiento con calcitriol: en principio, la restricción de fósforo de la dieta incrementa la producción de calcitriol (1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol), forma activa de la vitamina D. Sin embargo, cuando la ERC progresa, es insuficiente para prevenir el hiperparatiroidismo secundario, en cuyo caso se necesita un suplemento de vitamina D (cuya producción está alterada) para la completa supresión de la PTH. La administración de calcitriol suprime rápida y efectivamente el hiperparatiroidismo secundario (por bloqueo directo de la secreción de PTH), previene la hipertrofia de la glándula paratiroides y aumenta la concentración de calcio intestinal y de calcio ionizado en sangre. Se debe administrar una vez normalizados los niveles de calcio y de fósforo sanguíneos, puesto que su administración puede producir hipercalcemia (agravamiento del fallo renal). La dosis para administrar se recoge en la Tabla 9. Al principio, las concentraciones séricas de calcio y fósforo deberían controlarse cada 24-48 horas, hasta ajustar la dosis exacta. Como el desarrollo de la hipercalcemia es impredecible, la monitorización de estos parámetros, a intervalos más prolongados, debe extenderse durante todo el periodo que éste dure. En caso de desarrollarse hipercalcemia, se debe suspender el tratamiento.

Hipertensión sistémica: el tratamiento antihipertensivo está recomendado en animales con hipertensión moderada (presión arterial sistólica de 160-179 mmHg confirmada en tres determinaciones diferentes durante 1-2 meses) y grave (presión arterial sistólica > 180 mmHg), y debe mantenerse hasta conseguir una presión arterial sistólica inferior a 160 mmHg. Debido a que la retención de sal parece desempeñar un papel decisivo en la patogénesis del proceso, el tratamiento debe comenzar con una dieta restrictiva en la misma. La adaptación a estas dietas debe ser progresiva (1-2 semanas o incluso más) para que el riñón pueda adaptarse al cambio en la ingesta de sodio.

El riñón ejerce un papel fundamental en el control de la presión sanguínea. Un aumento en la perfusión arterial renal implica un aumento en la excreción de sodio y de agua. Si no se consigue combatir la hipertensión, hay que recurrir al tratamiento farmacológico, pero sólo si se dispone de los medios necesarios para controlar periódicamente la presión arterial cada 7-14 días, debido al peligro existente de provocar hipotensión. En casos no graves, se debe intentar utilizar un solo fármaco, para reducir al mínimo los efectos colaterales. En función de los resultados obtenidos, se modifica su dosis o se procede a su combinación con otros. La respuesta al tratamiento debe ser controlada cada 2-4 semanas (un exceso de dosis puede producir hipotensión y ésta exacerbar el fallo renal).

Los fármacos utilizados son:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): captopril, enalapril y benazepril (Tabla 9). Son los más utilizados en el perro y los de segunda opción en el gato. Impiden la formación de angiotensina II, producen vasodilatación arteriolar y venodilatación. Sus efectos colaterales, evitados con una dosificación adecuada (se eliminan vía renal) y con la correspondiente monitorización, son: hipotensión, nefrotoxicidad (aunque se necesitan dosis más altas que las terapéuticas), hiperkalemia y anorexia.
- Agentes bloqueantes de los canales del calcio: en el perro su uso es limitado debido a sus efectos potencialmente adversos. Se utiliza amlodipino (Tabla 9), de acción prolongada y que constituye el fármaco antihipertensivo de elección en gatos.

La dosis de fármacos antihipertensivos debe ser disminuida en casos de aumento de la concentración de creatinina en sangre, disminución de la presión arterial sistólica o desarrollo de signos clínicos de hipertensión.

Fluidoterapia

Únicamente es esencial en el caso de que la ERC se descompense (p. ej. como consecuencia de gastroenteritis urémica). En ERC compensada no suele ser necesaria. En caso de ERC poliúrica, la pérdida de agua se compensa con polidipsia, por lo que el mejor tratamiento es tener siempre suficiente cantidad de agua a disposición de los animales. Cuando esto falla, las necesidades hídricas pueden aumentar si aparecen vómitos, anorexia o diarreas, en cuyo caso se deben administrar líquidos para evitar hipotensión, deshidratación y daño renal. Los líquidos administrados deben elegirse en función de las alteraciones electrolíticas que presente el paciente.

Tratamiento de la hipokalemia: indicado en gatos cuando la concentración de potasio sérico es inferior a 4 mEq/L. La ruta preferida es la oral. La parenteral se reserva a hipokalemias graves, animales que rechazan la administración oral o que presentan vómitos. Se recomienda gluconato potásico y citrato potásico (Tabla 9). Su principal complicación es la acidosis metabólica, que debe ser corregida tan pronto como se detecte. La dosis se modifica en función de los controles de potasio séricos, que deben realizarse cada 7-14 días (en casos graves cada 24-48 h). Se deben evitar dietas acidificantes y bajas en magnesio por su capacidad de exacerbar la hipokalemia.

Tratamiento de la anemia: se deben corregir, en primer lugar, las posibles deficiencias nutricionales que pudieran existir revisando la dieta de los animales. Pueden presentarse deficiencias de vitamina B₁₂, ácido fólico, niacina, vitamina B₆, hierro, etc., necesarios en la eritropoyesis. Es importante tratar las úlceras gastrointestinales si se presentan. Como a veces son difíciles de diagnosticar, se debe instaurar el correspondiente tratamiento y observar si se produce mejoría en el grado de anemia.

- *Fármacos estimulantes de la eritropoyesis:* constituyen los fármacos más eficaces en la corrección de la anemia en esta enfermedad, y producen un incremento del hematocrito dosis-dependiente. Su efecto puede tardar en producirse entre 2 y 8 semanas, dependiendo del hematocrito inicial y de la dosis del fármaco (24). La corrección de la anemia se manifiesta mediante un aumento del apetito, peso corporal, actividad y sociabilidad (48). Los productos existentes son epoetina alfa, epoetina beta (24), darbepoetina alfa (49) y activadores continuos del receptor de la eritropoyetina (24) (p. ej. metoxi-polietilenglicol epoetina beta). La principal diferencia entre estos fármacos radica en su grado de glicosilación, lo cual, a su vez, influye en su aclaramiento renal y en la duración de su efecto. Estos fármacos, utilizados en medicina humana, son útiles en perros y en gatos debido a la homología que presenta la especie humana con las especies canina (81,3%) y felina (83,3%) (24). El principal efecto adverso que se puede presentar es el desarrollo de anticuerpos frente a estos fármacos. Con menos frecuencia puede aparecer hipertensión sistémica, ataques, reacción en el punto de inyección, vómito y fiebre (48,50). Parece ser que la darbepoetina alfa desarrolla menos efectos adversos que la epoetina alfa (51). La darbepoetina se administra a dosis inicial (Tabla 9) y continúa hasta que el hematocrito alcanza el valor mínimo propuesto. Una vez conseguido, se reduce la dosis en un 20-25% o la frecuencia de dosificación (a una vez cada 2 semanas). La dosis de mantenimiento se puede ajustar mensualmente, según sea necesario, para mantener el hematocrito dentro de un rango adecuado (52).
- *Hierro:* indicado en un número importante de casos de perros y gatos con ERC que desarrollan una deficiencia del mismo. Está indicado también cuando se comienza un tratamiento con fármacos estimulantes de la eritropoyesis. Se puede administrar vía oral, pero son frecuentes las complicaciones gastrointestinales. Es preferible administrar hierro dextrano vía intramuscular lenta o intravenosa (Tabla 9) en dosis mensuales. Aunque es poco frecuente, puede desencadenar reacciones anafilácticas (24).
- *Trasfusión sanguínea:* es el tratamiento más directo y efectivo para combatir la anemia. Sin embargo, se utiliza en pocas ocasiones (normalmente en anemias graves) debido a los serios inconvenientes que presenta, como el estar limitado a la disposición de sangre compatible, en pacientes urémicos

la vida media de los productos transfundidos disminuye, es un tratamiento caro y desarrolla incompatibilidades y complicaciones en transfusiones repetidas.

Hemodiálisis

Su utilización es muy útil en el tratamiento conservador de la ERC en perros y gatos, ya que su aplicación de forma intermitente permite que animales graves tengan una aceptable calidad de vida. Se recomienda en casos en los que la concentración en sangre de creatinina es superior a 8 mg/dl, ya que en estos animales el tratamiento suele ser ineficaz. Perros con creatinina comprendida entre 8 y 10 mg/dl necesitan dos sesiones semanales. Si la creatinina es superior a 10 mg/dl, el número de sesiones por semana se debe elevar a tres. En el gato, las dificultades técnicas y la debilidad crónica limitan su éxito. Los medios necesarios hacen que no constituya un tratamiento rutinario, aunque juega un especial papel en el éxito del trasplante renal.

Trasplante renal: su protocolo de utilización está más desarrollado en el gato, en el que se considera una nueva opción de tratamiento para pacientes que sufren ERC o DRA irreversible. La mejora en la calidad de vida, así como los tiempos de supervivencia de los gatos sometidos a un trasplante ha hecho que la técnica gane aceptación como una opción de tratamiento viable para esta enfermedad mortal (53). En perros está aún menos desarrollado debido a que presenta ciertos problemas a la hora de conseguir una inmunosupresión adecuada. No obstante, su alto coste y especialización profesional hacen que sea una técnica aún poco utilizada.

I.3.6. Seguimiento del paciente

Necesario para poder ajustar en lo posible el pronóstico y el tratamiento a lo largo de la enfermedad. La frecuencia del control del animal depende de la gravedad del cuadro clínico. En cualquier caso, al principio, se debe evaluar al animal al menos semanalmente. Aquellos animales que con el tratamiento se mantienen estables pueden ser evaluados una vez al mes o incluso cada dos meses. En caso contrario, los controles se deben realizar cada 7-14 días. En las revisiones se debe interrogar al dueño sobre el estado general del paciente, prestando especial atención al apetito, grado de poliuria/polidipsia y presencia de nuevas complicaciones. Se debe realizar una exploración física en la que no debe faltar la cuantificación del peso corporal, estimación del grado de hidratación, medida de la presión arterial y análisis de sangre y de orina para monitorizar la estabilización o agravamiento de la enfermedad.

I.3.7. Pronóstico

Se deben tener en cuenta dos factores: la pérdida de función renal producida es permanente (las nefronas destruidas o anuladas funcionalmente no se regeneran) y en muchos casos, la enfermedad es progresiva. El pronóstico se establece, por lo tanto, en función del tiempo de vida que se prevé en el animal. Es leve cuando las alteraciones detectadas tienen posibilidades de recuperación, variable cuando no se puede predecir los cambios necesarios para la recuperación del animal y grave cuando las posibilidades de recuperación son improbables. Tal clasificación se realiza en base a la gravedad de los síntomas (factor pronóstico a corto plazo), su respuesta al tratamiento y análisis de laboratorio (la creatinina es un importante indicador en este sentido).

Tabla 9. Fármacos y su dosificación más utilizados en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC).

Fármaco	Perro	Gato
Acetato cálcico	60-90 mg/Kg/día	60-90 mg/Kg/día
Amlodipino	0,05-0,1 mg/Kg/12-24 h VO	0,625-1,25 mg/gato/24 h VO
Atenolol	0,2-2 mg/Kg/12 h VO	6,25-12,5 mg/gato/12-24 h VO
Benazepril	0,25-0,5 mg/Kg/24 h VO	0,25-0,5 mg/Kg/24 h VO
Bicarbonato sódico	8-12 mg/Kg/8-12h VO (dosis inicial). En acidosis metabólica grave aplicar fórmula de cálculo.	8-12 mg/Kg/8-12h VO (dosis inicial). En acidosis metabólica grave aplicar fórmula de cálculo
Calcitriol	1,5-3,5 ng/kg/día VO	2,5-3,5 ng/kg/día VO
Carbonato cálcico	90-150 mg/Kg/día	90-150 mg/Kg/día
Citrato potásico	40-60 mg/kg/12h VO	40-60 mg/kg/12h VO
Darbepoetina	1 mcg/Kg/semana SC (dosis inicial)	1 mcg/Kg/semana SC (dosis inicial)
Diltiazem	0,05-0,25 mg/kg IV (en 1-2 min.); 0,5-2 mg/Kg/8h VO	
Enalapril	0,25-1 mg/kg/12-24 h VO (en nefropatía proteinúrica); 0,5 mg/Kg/12h VO (en hipertensión)	0,25-0,5 mg/kg/12-24 h VO (en nefropatía proteinúrica)
Gluconato potásico		2-6 mEq/gato/día
Hidralazina	0,5-3 mg/kg/8-12 h VO	2,5-10 mg/gato/12-24 h VO
Hidróxido de aluminio	10-30 mg/Kg 3 veces/día VO	10-30 mg/Kg 3 veces/día VO
Hierro dextrano	50-300 mg/perro	50 mg/gato
Maropitant	1 mg/Kg/24h SC; 2 mg/Kg/24h VO 1 mg/Kh/24h SC (5 días)	1 mg/Kh/24h SC, VO

Metoclopramida	0,2-0,4 mg/6-8 h VO	
Mirtazapina	1,1-1,3 mg/Kg/24h VO	1,9 mg/gato/48h VO
Omeprazol	0,5-1,5 mg/Kg/12-24h IV, VO (máximo 8 semanas)	0,75-1 mg/Kg/24h VO (máximo 8 semanas)
Propranolol	0,02-0,08 mg/Kg/8h IV lento; 0,1-1,5 mg/Kg/8h VO	0,02-0,06 mg/Kg IV lento (diluido en solución salina); 2,5-5 mg/gato/8h VO
Ranitidina	2 mg/Kg/8-12h IV, VO (administración lenta)	2 mg/Kg/12h IV (infusión continua); 2,5 mg/Kg/12h IV (administración lenta); 3,5 mg/Kg/12h VO
Sucralfato	500 mg/perro/6-8h (< 20 Kg) VO; 1-2 g/perro/6-8h (> 20 Kg) VO	250 mg/gato/8-12h VO
Sulfato ferroso	100-300 mg/perro/día VO	50-100 mg/gato/día VO

I.4. Bibliografía

- Barrera R. El laboratorio en las enfermedades del riñón y de las vías urinarias. En Fidalgo L, Rejas J, Ruiz de Gopegui R, Ramos J. Patología Médica Veterinaria. León, Santiago de Compostela y Zaragoza: Universidades de León, Santiago de Compostela y Zaragoza.; 2003. p. 511-519.
- Brown S, Engelhardt J. Drug-related nephropathies. Part II. Mechanisms, diagnosis, and management. The Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian. 1994; 16: p. 15-18.
- Lane I, Grauer G, Fettman MJ. Acute renal failure. Part I. Risk factors, prevention, and strategies for protection. The compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian. 1994; 16: p. 12-17.
- www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html. [Online].; 2019 [cited 2020 Marzo 22].
- Langston C. Acute kidney injury. En Ettinger S, Feldman E, Côté E, editores. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and the cat. 8ª ed. St. Louis: Elsevier; 2017. p. 1919-1934.
- Finn W. Recovery from acute renal failure. En Molitoris B, Finn W, editores. Acute Renal Failure: A Companion to Brenner & Rector's. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 425-450.
- Sutton T, Fisher C, Molitoris B. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2002; 62: p. 1539-1549.
- Grauer G. Prevention of hospital-acquired acute renal failure. Veterinary Forums. 1999; p. 46-53.
- Racusen L. The morphologic basis of acute renal failure. En Molitoris B, Finn W, editores. A renal failure: a companion to Brenne Rector's. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1-12.
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011; 41(1): p. 1-14.
- Brown N, Segev G, Francey T, Kass P, Cowgill L. Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. J Vet Intern Med. 2015; 29: p. 28-34.
- Carvounis C, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. Kidney Int. 2002; 62: p. 2223-2229.

13. Pépin M, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(4): p. 566-573.
14. Otto C. Shock. En Ettinger S, Feldman E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 455-457.
15. Cowgill L, Francey T. Acute uremia. En Ettinger S, Feldman E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* Quinta ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1731-1751.
16. Chew JA, Gieg J. Fluid therapy during intrinsic renal failure. En DiBartola S. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice.* 3ª ed. St Louis: Saunders; 2006. p. 518-540.
17. Rudis M. Low-dose dopamine in the intensive care unit: DNR or DNRx? *J Crit Care Med.* 2001; 29: p. 1638-1639.
18. Finn W. Recovery from acute renal failure. En Molitoris B, Finn W. *Acute renal failure: a companion to Brenner & Rector's the kidney.* Philadelphia: Saunders; 2001. p. 425-450.
19. Sigrist N. Use of dopamine in acute renal failure. *J Vet Emerg Crit Care.* 2007; 17: p. 117-126.
20. Mathews K, Monteith G. Evaluation of adding diltiazem therapy to standard treatment of acute renal failure caused by leptospirosis: 18 dogs (1998-2001). *J Vet Emerg Crit Care.* 2007; 17: p. 149-158.
21. Geigy C, Schweighauser, Schweighauser A, Doherr M, Francey T. Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate. *J Small Anim Pract.* 2011; 52(7): p. 340-346.
22. Ramsey I, editor. *Small Animal Formulary.* Novena ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2017.
23. Legatti S, El Dib R, Legatti E, Botan A, Camargo S, Agarwal A, et al. Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One.* 2018 13; 1.
24. Polzin D. Chronic Kidney Disease. En Ettinger S, Feldman E, Côté E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and the cat.* St. Louis: Elsevier; 2017.
25. Brown S. Management of chronic kidney disease. En Elliot J, Grauer G. *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology.* 2ª ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2007. p. 223-230.
26. O'Neill D, Elliott J, Church D, McGreevy P. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(4): p. 814-821.
27. Duque F, Barrera R. Generalidades sobre el eje cardiovascular-renal en perros y gatos. En Duque F, Barrera, R. *Alteraciones del eje cardiovascular renal en el perro y en el gato.* Zaragoza: Grupo Asís Biomedica SL; 2019. p. 13-34.
28. Rennke H, Denker B. Signs and symptoms of chronic renal failure. *Renal pathophysiology. The essentials.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014. p. 339-363.
29. Elliott J, Barber P, Syme H, Rawlings J, Markwell P. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract.* 2001; 42(3): p. 122-129.
30. Mathur s, Syme H, Brown C, Elliott J, Moore P, Newell M, et al. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *Am J Vet Res.* 2002; 63(6): p. 833-839.
31. Kyles A, Gregory C, Wooldridge J, Mathews K, Aronson L, Bernstein L, et al. Management of hypertension controls postoperative neurologic disorders after renal transplantation in cats. *Vet Surg.* 1999; 28(6): p. 436-441.
32. Reenke H, Denker B. *Renal pathophysiology. The essentials.* Cuarta ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014.
33. Jepson R, Elliott J, Brodbelt D, Syme H. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(3): p. 402-409.
34. Lucero M, Duque F, Gil M, Ruiz P, Macías-García B, Cristóbal J, et al. A plasma calcium-phosphorus product can be used to predict the lifespan of dogs with chronic kidney disease. *Can Vet J.* 2019; 60(12): p. 1319-1325.
35. Boyd L, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med.* 2008; 22(5): p. 1111-1117.

36. King J, Tasker S, KGunn-Moore D, Strehlau G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(5): p. 906-916.
37. Canalejo A, Almadén Y, De Smet R, Glorieux G, Garfia B, Luque F, et al. Effects of uremic ultrafiltrate on the regulation of the parathyroid cell cycle by calcitriol. *Kidney Int.* 2003 63; 2: p. 732-737.
38. Barber P, Elliot J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract.* 1998; 39: p. 108-116.
39. Elliott J, Syme H, Reubens E, Markwell P. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract.* 2003; 44(2): p. 65-70.
40. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery M, Yaqoob M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(9): p. 2075-2084.
41. Nabity M, Lees G, Boggess M, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, et al. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Int Med.* 2015; 29(4): p. 1036-1044.
42. Hall J, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Yu S, Jewell D. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Vet J.* 2014; 202(3): p. 588-596.
43. Darawiroj D, Choisunirachon N. Morphological assessment of cat kidneys using computed tomography. *Anatomy Histology Embryology.* 2019; 48(4): p. 358-365.
44. Debruyne K, Paepe D, Daminet S, Combes A, Duchateau L, Peremans K, et al. Comparison of renal. *Journal of Feline Medicine and Surgery ultrasonographic measurements between healthy cats of three cat breeds: Ragdoll, British Shorthair and Sphynx.* 2012; 15(6): p. 478-482.
45. MacLeod A, Wisner E. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the urinary tract. In Bartges J, Polzin D. *Nephrology and Urology of Small Animals.* Iowa: Blackwell Publishing Ltd; 2011. p. 146-160.
46. Newell S, Graham J, Roberts G, Ginn P, Chewning C, Harrison J, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the normal feline cranial abdomen. *Vet Radiol Ultrasound.* 2000; 41(1): p. 27-34.
47. Quimby J, Lunn K. Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. *Vet J.* 2013; 197(3): p. 651-655.
48. Cowgill L, James K, Levy J, Browne J, Miller A, Lobingier R, et al. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *JAVMA-J Am Vet Med A.* 1998; 212(4): p. 521-528.
49. Fiocchi E, Cowgill L, Brown D, Markovich J, Tucker S, Labato M, et al. The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Int Med.* 2017; 31(2): p. 476-485.
50. Chalhoub S, Langston C, Farrelly J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *J Vet Int Med.* 2012; 26(2): p. 363-369.
51. Chalhoub S, Langston C, Farrelly J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *J Vet Int Med.* 2012; 26(2): p. 363-369.
52. Singh A. Is there a deleterious effect of erythropoietin in end-stage renal disease? *Kidney Int.* 2011; 80(6): p. 569-571.
53. Aronson L. Update on the Current Status of Kidney Transplantation for Chronic Kidney Disease in Animals. *Vet Clin North Am. Small Anim Pract.* 2016; 46(6): p. 1193-1218.

