



CAPÍTULO VI

EL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO. ANÁLISIS DE SANGRE

Concepción Zaragoza Bayle

Las pruebas laboratoriales son de gran importancia, no solo en el diagnóstico de la enfermedad renal, sino también en la valoración de la respuesta al tratamiento instaurado y en el pronóstico de la enfermedad que establezca el médico veterinario. El análisis de sangre ofrece una información muy importante porque, además, constituye la primera aproximación al diagnóstico del proceso, cuando el paciente llega a la consulta del veterinario.

En este apartado se van a tratar los parámetros analíticos sanguíneos que se pueden ver alterados en un animal con enfermedad renal, teniendo en cuenta que algunos se afectan siempre que se desarrolla el proceso, como es el caso de la urea y de la creatinina, y otros que se alteran en función del tipo de enfermedad renal y de su evolución.

VI.1. Recuento de eritrocitos

Los animales con enfermedad renal crónica (ERC) pueden desarrollar una anemia no regenerativa debido, principalmente, a la disminución de la síntesis de eritropoyetina que se lleva a cabo a nivel tubular. En esta anemia, además, pueden influir otras circunstancias, como una eritropoyesis deficiente, una vida media más corta del eritrocito, deficiencias nutricionales, sobre todo de hierro, vitamina B12 y folato, factores que inhiben la acción de la eritropoyetina relacionados con el plasma urémico, mielofibrosis y, por último, cierta pérdida de sangre que pueda aparecer relacionada con la enfermedad (1). Generalmente se trata de una anemia moderada, normocítica y normocrómica, aunque puede agravarse en las fases finales de la ERC (2). El daño renal agudo (DRA) también puede cursar con anemia en casos, por ejemplo, en los que su causa sea una leptospirosis o un hipoadrenocorticismismo, o en todos aquellos procesos que, como consecuencia de una hemólisis grave, se desencadene el DRA por daño directo que la hemoglobina libre provoca en el riñón (3).

VI.2. Concentración sérica de urea

La urea es un compuesto que contiene nitrógeno, entre otros constituyentes, y el BUN (nitrógeno ureico sanguíneo) es una forma de medir la cantidad de nitrógeno ureico que tiene la sangre (ver capítulo 1). En la práctica clínica se utilizan ambas medidas indistintamente, ya que la información que proporcionan es muy similar (4). Su aumento en sangre puede conllevar la aparición de signos sistémicos (5) como úlceras orales (Figura 1) entre otros.



Figura 1. Úlceras en la lengua en un perro con uremia. Servicio de Medicina Interna del HCV de la UEx.

A pesar de que los niveles de urea aumentan con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), su concentración en sangre puede verse afectada por numerosos factores extrarrenales. La deshidratación, la ingesta de dietas hiperproteicas, el sangrado gastrointestinal y todas aquellas situaciones en las que el catabolismo proteico se ve aumentado (infecciones, fiebre, estados de inanición, etc.), así como algunos fármacos (tetraciclinas, corticoides o azatioprina), que pueden provocar incrementos de su concentración en sangre (6). Para evitar en la medida de lo posible la influencia de la dieta en su determinación, se recomienda un ayuno previo de 12 horas a la extracción de la muestra. Por el contrario, la concentración de urea puede encontrarse disminuida en animales alimentados con dietas muy bajas en proteínas, en casos de insuficiencia hepática grave o “shunts portosistémicos” y a consecuencia de tratamientos con esteroides anabolizantes (5).

VI.3. Concentración sérica de creatinina

La creatinina es un compuesto sintetizado a partir del metabolismo muscular normal. Se filtra y elimina libremente a través del glomérulo sin procesos de reabsorción ni de secreción tubular. Sin embargo, en los perros machos se secretan pequeñas cantidades de creatinina a nivel tubular, aunque no son significativas, incluso en animales que presentan un daño renal grave (7). En medicina se considera la concentración de creatinina plasmática como uno de los indicadores indirectos más eficaces para determinar la TFG. Sin embargo, posee muchas limitaciones como marcador de la misma. La principal es que la relación entre ambos marcadores es de tipo hiperbólico (Figura 2). Es decir, en las etapas iniciales de la enfermedad renal un descenso importante de la TFG se acompaña de cambios muy pequeños en la concentración de creatinina sérica mientras que, en estadios más avanzados, pequeños cambios en la TFG provocan grandes variaciones de los valores de la concentración de creatinina en sangre (7).

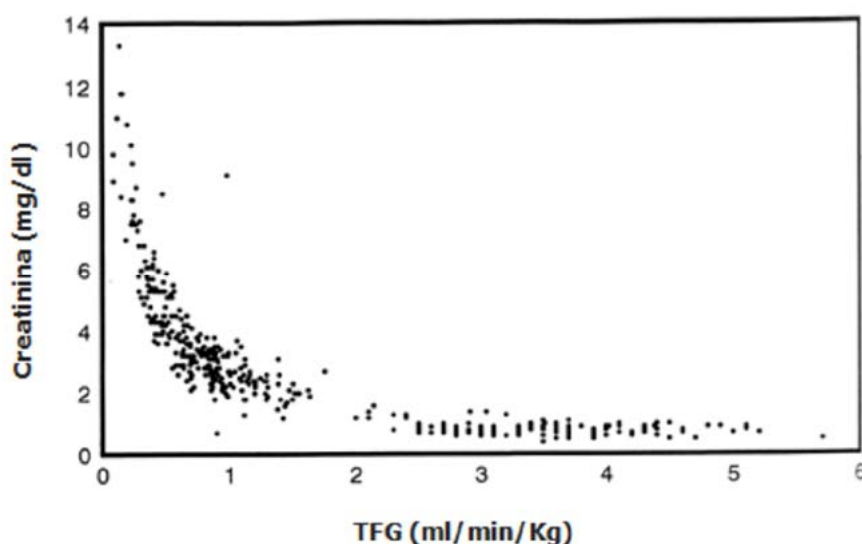


Figura 2. Dinámica de la concentración plasmática de creatinina referida a la TFG en el perro (7).

La concentración de creatinina también puede verse influida por algunos factores extrarrenales. como la edad, siendo significativamente más baja en cachorros que en adultos (8), la raza, con valores más altos en razas grandes y en animales musculosos y la deshidratación, aunque no existe una proporcionalidad en ello. Finalmente, determinados fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos, la anfotericina B y el cisplatino, y otros como los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, aumentan los valores de creatinina, mientras que los glucocorticoides pueden provocar descensos de sus niveles en animales sanos (7).

Los valores séricos de creatinina aumentan por encima del intervalo de referencia con al menos el 75% de la pérdida de nefronas funcionales (9). Este incremento se ha demostrado en casos de ERC y en DRA, pero su concentración no es útil para diferenciar entre ellos. Sin embargo, es uno de los principales marcadores utilizados por las directrices de la International Renal Interest Society (IRIS) para clasificar la ERC y el DRA (ver Capítulo 1) (<http://www.iris-kidney.com/>) y determinar la presencia y la gravedad de la azoemia en perros. Esta clasificación permite y facilita el tratamiento y monitorización del perro o del gato enfermo. La clasificación IRIS se basa inicialmente en los resultados de la creatinina y el SDMA plasmáticos analizados independientemente o, preferiblemente, a la vez en pacientes en ayunas, correctamente hidratados y, en al menos, dos ocasiones. Esta primera clasificación se continúa con una subclasificación según la proteinuria que presenta el animal y su presión sanguínea (ver capítulo 1).

Finalmente, la síntesis de creatinina puede estar disminuida en procesos que cursen con consunción muscular y, por tanto, encontrar valores de creatinina dentro del rango considerado como normal, aunque el animal presente, además, enfermedad renal. En estos casos la urea, cuya síntesis no se ve influida por la masa muscular, puede llegar a reflejar mejor que la creatinina el estado de la funcionalidad renal (4).

Para aumentar la sensibilidad y especificidad de la concentración en sangre de creatinina y de urea como indicadores de la TFG es aconsejable determinar ambos parámetros a la vez, y de aquí surge el concepto de azoemia (ver capítulo 1). Se define como el aumento de las concentraciones de urea y de creatinina por encima del rango normal de referencia y su aparición implica que, en torno a un 75% de las nefronas, han perdido su funcionalidad. Bajo esta premisa se comprende que pequeños aumentos en las concentraciones de urea y de creatinina suponen la existencia de un proceso patológico importante (5).

La azoemia puede ser prerrenal, renal y postrenal y estos tipos pueden aparecer individualmente o coexistir distintos tipos a la vez.

La azoemia prerrenal se relaciona con una disminución de la TFG secundaria a una hipoperfusión renal. En este caso, la corrección de esta circunstancia conduce a su desaparición, siempre y cuando no exista alteración renal. Entre las causas que pueden provocar hipoperfusión renal se encuentran la hipovolemia secundaria a deshidratación, la disminución del gasto cardíaco por alteración cardiovascular y, también, condiciones que causen vasodilatación patológica como ocurre en el shock (4). En animales con azoemia prerrenal se produce un incremento mucho más importante de urea que de creatinina, porque aumenta la reabsorción de urea en las nefronas como mecanismo fisiológico de cara a la resolución de la hipovolemia (5). Del mismo modo, en una muestra de orina se observaría que la densidad es normal puesto que la capacidad de concentrar orina permanece sin alteraciones (4).

La azoemia renal se relaciona directamente con una alteración renal como el DRA o la ERC (ver capítulos anteriores).

Por último, la azoemia postrenal se produce secundariamente a la obstrucción del flujo normal de orina a través de la pelvis renal, los uréteres, la vejiga o la uretra. Al igual que ocurría en la azoemia prerrenal, la resolución de la obstrucción conlleva la desaparición de la azoemia siempre y cuando no coexista con daño renal o con una azoemia prerrenal. En casos de obstrucción en un único uréter puede no desarrollarse esta azoemia (4).

La magnitud del incremento de las concentraciones de urea y de creatinina no puede utilizarse para predecir el origen de la azoemia, ni permite distinguir entre un proceso agudo y crónico, reversible o irreversible o progresivo o no progresivo (6).

VI.4. Concentración sérica de dimetil-arginina-simétrica

La dimetil-arginina simétrica (SDMA) es una metilarginina de bajo peso molecular, con carga positiva, producida en el núcleo de todas las células y que se excreta principalmente por filtración glomerular (90%). Su valor aumenta con la edad, a medida que disminuye la TFG, cuando la función renal disminuye (10). En perros, no se ve afectada por la raza, el sexo o la masa muscular, como ocurre con la creatinina y, al igual que ella, no permite diferenciar entre perros con ERC y DRA (11).

Se utiliza como un marcador renal de daño glomerular, porque su concentración se relaciona inversamente con la TFG. En el perro se considera más sensible que la creatinina (10) y podría identificar cambios tempranos en la función renal. De hecho, la ventaja de utilizar la SDMA es que su concentración aumenta cuando hay una disminución de la TFG en torno del 40 %, mientras que la creatinina lo hace cuando se ha perdido en torno al 70% de la función renal. En algunos casos, puede llegar a aumentar incluso cuando hay una reducción del 25 % en la TFG, lo que representa una pérdida del 25 % de la función renal (<http://idexxsdma.es>). Se ha estudiado en perros con leishmaniosis y enfermedad renal y se ha observado que, mientras sus valores no se modifican tras un mes de tratamiento, la proteinuria renal mejora, hecho que demuestra que, en estos casos, el UP/C permite monitorizar mejor la respuesta al tratamiento que la SDMA (12).

La determinación de SDMA ha sido utilizada unida a la de creatinina y por la clasificación IRIS para clasificar la ERC en perros y en gatos en distintas fases (ver Tabla 5 del capítulo 1). Sin embargo, en ocasiones pueden surgir discrepancias entre los valores de ambas determinaciones a la hora de incluir a un animal en una fase u otra. En estos casos, IRIS dictamina un nuevo encuadre del animal según se expone en la Tabla 1.

Tabla 1: Clasificación alternativa de las fases de la ERC según la concentración sérica de creatinina y de SDMA (<http://www.iris-kidney.com/>).

	SDMA (µg/dl)	Creatinina (mg/dl)	FASE
PERRO	Persistentemente > 18	< 1,4	2
	Persistentemente > 35	1,4 – 2,8	3
	Persistentemente > 54	2,9 – 5	4
GATO	Persistentemente > 18	< 1,6	2
	Persistentemente > 25	1,6 – 2,8	3
	Persistentemente > 38	2,9 – 5	4

VI.5. Concentración sérica de cistatina C

La cistatina C sérica es una proteína de bajo peso molecular (13 kDa) producida por todas las células nucleadas del organismo a ritmo constante. Se libera durante la fagocitosis y actúa como inhibidor de proteasas para mediar en la inflamación. Se filtra libremente en los glomérulos y se absorbe y cataboliza por completo por las células tubulares proximales de las nefronas, sin reabsorción o secreción tubular y, por eso, su aumento se relaciona siempre con un daño tubular renal proximal (9). En el perro se ha observado una concentración de cistatina C mucho mayor en perros con ERC que en perros con

enfermedades no renales como trastornos inmunitarios, endocrinos, dermatológicos, cardíacos y neoplásicos (13); mientras que parece que la inflamación o las neoplasias no influyen en la concentración de cistatina en perros (14).

Es más fiable que la creatinina para detectar disfunción renal, ya que presenta mayor sensibilidad que ésta para detectar una disminución de la TFG, relacionada con la lesión renal en sus primeros estadios pudiendo, además, ser útil para monitorizar los cambios de la TFG (15). Sin embargo, y dada la mayor especificidad de la creatinina plasmática en el perro, se aconseja la determinación simultánea de ambos parámetros para aumentar la eficacia diagnóstica (14). De hecho, hasta la fecha, no se ha demostrado la superioridad de la cistatina C sobre la creatinina en el diagnóstico de la enfermedad renal. Más aún, algunos estudios indican que no es un buen marcador de la función renal en el gato (16).

VI.6. Concentración sérica de calcio

Los animales con ERC desarrollan una incapacidad para excretar el fósforo vía renal y aparece hiperfosfatemia. A consecuencia de ello, disminuye la concentración de calcio circulante a lo que contribuye, además, la disminución en la síntesis de vitamina D por parte del riñón. La disminución de vitamina D provoca la disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal y el aumento en la síntesis de paratohormona (PTH) por parte de las glándulas paratiroides (17). Aunque en las fases finales de la ERC, el calcio generalmente se observa disminuido, en fases anteriores, la concentración de calcio total se puede encontrar normal o elevada porque es importante tener en cuenta que el calcio total constituye la suma del calcio ionizado (en torno a un 50%), del calcio unido a proteínas plasmáticas (sobre un 40%) y, por último, del calcio formando complejos con aniones pequeños como citrato, lactato, etc (10 %) (18).

Cuando en un animal con enfermedad renal se identifica la existencia de hipercalcemia, es muy importante diferenciar si la hipercalcemia es la causa de la enfermedad renal, o es su consecuencia. La diferenciación se realiza en base a la determinación del calcio ionizado. Así, si en la analítica éste es normal o se encuentra disminuido, la hipocalcemia es consecuencia de la enfermedad renal. Por el contrario, si el calcio ionizado presenta un valor elevado, la azoemia será una consecuencia de dicha hipercalcemia. En animales con hipercalcemia se puede desarrollar azoemia prerrenal a consecuencia de una vasoconstricción intrarrenal o por hipovolemia debida a vómitos o poliuria y puede llegar a corregirse mediante fluidoterapia. En estos casos, y aunque la azoemia sea prerrenal, la densidad de la orina puede observarse disminuida y desarrollarse poliuria y polidipsia a consecuencia de la interferencia que la hipercalcemia provoca con la acción de la ADH en el túbulo distal. Sin embargo, si la hipercalcemia se prolonga, puede llegar a producirse un daño renal irreversible, incluso producirse depósitos de fosfato cálcico dentro del parénquima renal y desarrollarse una nefropatía hipercalcémica (18).

VI.7. Concentración sérica de fósforo

La ERC es la causa más frecuente de hiperfosfatemia en pequeños animales porque el riñón es el responsable de la excreción de fósforo. Sin embargo, en las fases iniciales, la concentración de fósforo plasmático permanece dentro de los valores normales porque se ponen en marcha una serie de mecanismos fisiológicos compensadores como son la disminución en la reabsorción de fósforo a nivel tubular en la que participan en gran medida la PTH y el factor de crecimiento fibroblástico 23. Cuando la TFG disminuye por debajo del 20%, se superan esos mecanismos de compensación y aparece la hiperfosfatemia que predispone, además, a la progresión de la enfermedad (19).

VI.8. Concentración sérica de potasio

En gatos con ERC es frecuente observar hipokalemia. Aunque su origen no está del todo claro, se sospecha que es multifactorial, influyendo en su aparición un ingreso inadecuado en la dieta, la pérdida renal de potasio y la posible existencia de un hiperaldosteronismo que también contribuye a su aparición. Además, es frecuente que en gatos con procesos obstructivos del flujo de la orina, una vez eliminada la obstrucción, se instaure una hipokalemia. Por el contrario, la hipokalemia es rara en perros con ERC a menos que, a la enfermedad renal, se una la administración de fluidoterapia sin realizar suplementación de potasio (18).

La hiperkalemia, por su parte, es frecuente en animales con DRA, sobre todo si se encuentran en anuria (18) y también se observa en todos los casos en los que la azoemia tenga un origen postrenal. Aunque no es muy frecuente, también se ha descrito la aparición de hiperkalemia en animales con ERC tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y con dietas renales (20).

VI.9. Concentración sérica de albúmina

En la ERC es posible encontrar hipoalbuminemia debido a su pérdida por la orina, sobre todo en procesos glomerulares. Teniendo en cuenta que su peso molecular es relativamente bajo y que es la proteína mayoritaria en el plasma, constituye una de las primeras proteínas que comienzan a perderse vía renal (21). La hipoalbuminemia, unida a hipercolesterolemia, proteinuria y edema o ascitis constituye, además, uno de los componentes del síndrome nefrótico (22). La glomerulonefritis y la amiloidosis son los procesos que cursan con mayor proteinuria y, por tanto, una hipoalbuminemia más marcada. Se desarrolla cuando la pérdida de albúmina por orina supera la capacidad del hígado de sintetizarla. La consiguiente disminución de la presión oncótica predispone al animal a la aparición de ascitis o edemas, hecho que ocurre con valores de albúmina plasmática de 1-1,5 g/dl (23).

VI.10. Concentración sérica de colesterol

La hipercolesterolemia es frecuente en perros y en gatos con ERC, incluso en aquellos en los que predomina la lesión túbulo intersticial sobre la glomerular (18). En el perro, es un signo que caracteriza al síndrome nefrótico, unido a la presencia también de proteinuria, hipoalbuminemia y presencia de líquido en espacios extravasculares. Su aparición se relaciona, bien con una biosíntesis inespecífica por parte del hígado, inducida por la hipoalbuminemia, o como un mecanismo de compensación con la finalidad de mantener la presión oncótica (21). Generalmente, tanto la hipercolesterolemia como el síndrome nefrótico, se relacionan con glomerulopatías y en su desarrollo también se ha descrito la implicación del descenso del catabolismo de las proteínas y de las lipoproteínas (21).

Como se ha comentado al inicio del capítulo, la analítica sanguínea es una herramienta primordial a la hora de identificar la enfermedad renal. La comparación de los valores obtenidos en el paciente con los valores indicados por el laboratorio de referencia como fisiológicos (Tabla 2) permite, unido a otros métodos, diagnosticar la enfermedad renal e iniciar el tratamiento lo antes posible.

Tabla 2: Valores normales de parámetros que pueden alterarse en casos de enfermedad renal (intervalos de referencia procedentes del Laboratorio de Patología Clínica del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Extremadura).

PARÁMETRO	INTERVALO DE REFERENCIA
Recuento de eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	5,90 – 7,60
Urea (mg/dl)	21,40 – 51,30
Creatinina (mg/dl)	0,70 – 1,20
Dimetil-arginina-simétrica ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0 - 14
Cistatina C (mg/l)	0,1-0,3
Calcio (mg/dl)	9,10 – 11,90
Fósforo (mg/dl)	3,30 – 5,70
Potasio mEq/l	3,80 – 5,00
Albúmina (g/dl)	2,50 -3,90
Colesterol (mg/dl)	111, 0 -250

VI.11. Bibliografía

- Polzin DJ. Chronic kidney disease. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. editores. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8ª ed. St. Louis, Missouri; 2017. p. 4693-734.
- Weiss DJ, Tvedten, H. Erythrocyte disorders. En: Willard MD, Tvedten H, editores. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 5ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders; 2012. p. 38-62.
- Stokol T. Anemia, erythrocytosis. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editores. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders; 2017. p. 740-749.
- Palm CA. Blood urea nitrogen and creatinine. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editores. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p. 777-780.
- Heine R, Lefebvre, H. Assessment of renal function. En: Elliot J, Grauer F, editores. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders; 2012. p. 38-62.
- Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 5ª Ed. St. Louis, MO: Elsevier/Mosby; 2014.
- Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. Creatinine in the dog: a review. Vet Clin Pathol. 2003; 32(4): 162-179.
- Rørtveit R, Saevik BK, Eggertsdóttir AV, Skancke E, Lingaas F, Thoresen SI, et al. Age-related changes in hematologic and serum biochemical variables in dogs aged 16-60 days. Vet Clin Pathol. 2015; 44(1): 47-57.
- Hokamp JA, Nabity MB. Renal biomarkers in domestic species. Vet Clin Pathol. 2016; 45(1): 28-56.
- Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2016; 46(6): 941-960.
- Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. J Vet Intern Med. 2017; 31(3): 799-804.
- Pardo-Marín L, Martínez-Subiela S, Pastor J, Tvarijonaviciute A, Garcia-Martinez JD, Segarra S, et al. Evaluation of various biomarkers for kidney monitoring during canine leishmaniosis treatment. BMC Vet Res. 23 de 2017; 13(1): 31.
- Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. J Vet Intern Med. agosto de 2014; 28(4): 1152-1164.

14. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2008; 44(3): 131-138.
15. Antognoni MT, Siepi D, Porciello F, Fruganti G. Use of serum cystatin C determination as a marker of renal function in the dog. *Vet Res Commun.* 2005; 29 Suppl 2: 265-267.
16. Ghys LFE, Paepe D, Lefebvre HP, Reynolds BS, Croubels S, Meyer E, et al. Evaluation of Cystatin C for the Detection of Chronic Kidney Disease in Cats. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(4): 1074-1082.
17. Mellanby RJ. Calcium, phosphorus. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editores. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 8ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders; 2017. p. 830-838.
18. Syme HM. Laboratory evaluation of renal disorders. En: Villiers E, Ristic J, editores. *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology.* 3ª. Gloucester: BSAVA; 2016. p. 219-236.
19. Boyd LM, 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): 1111-1117.
20. Segev G, Fascetti AJ, Weeth LP, Cowgill LD. Correction of hyperkalemia in dogs with chronic kidney disease consuming commercial renal therapeutic diets by a potassium-reduced home-prepared diet. *J Vet Intern Med.* 2010; 24(3): 546-550.
21. Klosterman ES, Moore GE, de Brito Galvao JF, DiBartola SP, Groman RP, Whittemore JC, et al. Comparison of signalment, clinicopathologic findings, histologic diagnosis, and prognosis in dogs with glomerular disease with or without nephrotic syndrome. *J Vet Intern Med.* 2011; 25(2): 206-214.
22. Klosterman ES, Pressler BM. Nephrotic syndrome in dogs: clinical features and evidence-based treatment considerations. *Top Companion Anim Med.* 2011; 26(3): 135-142.
23. Grauer GF. Update: Canine glomerulonephritis. En: Bonagura JD, editor. *Kirk's current veterinary therapy XIII Small animal practice.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 851-853.