



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. RESUMEN</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>4. METODOLOGÍA</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>5.1 La utilización de AINEs en la ERC</b> .....   | <b>9</b>  |
| 5.1.1 Efectos renales de los AINEs .....   | 9         |
| 5.1.2 La utilización de AINEs a corto y largo plazo en pacientes con ERC .....                     | 11        |
| 5.1.3 La utilización de AINEs en la especie canina .....   | 12        |
| 5.1.4 La utilización de AINEs en la especie felina.....  | 12        |
| <b>5.2 La utilización de fármacos en pacientes con trastornos cardiovasculares y renales</b> ..... | <b>13</b> |
| 5.2.1 La utilización de fármacos vasodilatadores .....   | 14        |
| 5.2.2 La utilización de fármacos diuréticos .....  | 16        |
| 5.2.3 La utilización del fármaco inotropo positivo y vasodilatador .....                           | 16        |
| 5.2.4 La utilización de fármacos antiarrítmicos .....  | 16        |
| 5.2.5 La utilización de fármacos bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos .....             | 17        |
| <b>5.3 La utilización de antibióticos en la ERC</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>5.4 La utilización de fármacos en pacientes con sintomatología digestiva con ERC</b> .....      | <b>22</b> |
| <b>5.5 La utilización de fármacos en neurología en la ERC</b> .....                                | <b>24</b> |
| <b>5.6 La utilización de fármacos en endocrinología en la ERC</b> .....                            | <b>25</b> |
| 5.6.1. Hipertiroidismo felino y la ERC .....   | 25        |
| 5.6.2. La utilización de otros fármacos específicos para endocrinopatías .....                     | 26        |
| <b>5.7 La utilización de fármacos en anestesia en la ERC</b> .....                                 | <b>27</b> |
| 5.7.1. La utilización de agentes preanestésicos .....  | 28        |
| 5.7.2. La utilización de agentes inductores.....   | 30        |
| 5.7.3. La utilización de agentes inhalatorios .....  | 31        |
| <b>6. CONCLUSIONES</b> .....   | <b>31</b> |
| <b>7. VALORACIÓN PERSONAL</b> .....  | <b>33</b> |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | <b>33</b> |

## 1. RESUMEN

La **enfermedad renal crónica (ERC)** es la patología renal más frecuente en perros y gatos geriátricos, la prevalencia en estos pacientes es del 10% en los perros y del 35% en los gatos. Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por el desarrollo de lesiones intrarrenales irreversibles que progresan de forma variable y por pérdidas de las funciones renales.

La presentación de **enfermedades concomitantes** en estos pacientes geriátricos es muy elevada, ya sea por enfermedades primarias presentes junto a la ERC o enfermedades secundarias como consecuencia de la ERC. En ambos casos, es imprescindible aproximarse a la pauta terapéutica farmacológica para evitar perjudicar aún más el estado funcional de los riñones. Como muchos de los fármacos administrados y sus metabolitos se excretan por el riñón, pueden afectar al desarrollo de la enfermedad renal, por ello, es importante realizar un abordaje apropiado en el tratamiento farmacológico evaluando la función renal del paciente. Esto se puede alcanzar aumentando el intervalo de dosificación o reduciendo la dosis, o de ser necesario, evitando la utilización del fármaco. Se mencionarán los parámetros renales utilizados en la actualidad para la evaluación de la función renal en medicina veterinaria.

El presente trabajo se basa en una revisión bibliográfica actualizada sobre los principales aspectos a tener en cuenta en pacientes enfermos renales geriátricos con enfermedades concomitantes, ya que en la actualidad, en medicina veterinaria, no se dispone de suficientes estudios científicos basados en la evidencia. A diferencia de la medicina humana, donde se cuenta con esta herramienta y se dispone de tablas que permiten ajustar e individualizar los tratamientos farmacológicos en estos pacientes.

El objetivo del trabajo es analizar el **abordaje en el tratamiento farmacológico** en estos pacientes geriátricos, teniendo en cuenta los efectos negativos y contraindicaciones que puedan afectar al desarrollo de la ERC.

### Abstract

**Chronic kidney disease (CKD)** is the most frequent kidney disease in geriatric dogs and cats. The prevalence in these patients is 10% in dogs and 35% in cats. This disease is clinically characterized by the development of irreversible intrarenal lesions progressing variably and by loss of renal function.

The **concomitant disease** presentation in these geriatric patients is very high, either due to primary diseases presented along with CKD or secondary diseases as a consequence of CKD. In both cases it is essential to approach the pharmacological therapeutic regimen to avoid further damaging the functional state of the kidneys. Since many of the drugs administered and their metabolites are excreted by the kidney, they can affect the development of the renal disease, so it is important to make an appropriate approach to the pharmacological treatment by evaluating the renal function of the patient. This can be achieved by

increasing the dosage range or by reducing the dose or, if necessary, by avoiding the use of the drug. Renal parameters currently used for the valuation of renal function in veterinary medicine will be mentioned.

The following paper is based on an updated bibliographic review on the main aspects to be considered in geriatric renal patients with concomitant diseases, as there is currently insufficient evidence-based scientific studies in veterinary medicine, unlike human medicine, where this tool is available and there are tables that allow the adjustment and individualization of pharmacological treatments in these patients.

The objective of the study is to analyze the **approach in pharmacological treatment** in these geriatric patients, taking into account the negative effects and contraindications that may affect the development of CKD.

## 2. INTRODUCCIÓN

La **enfermedad renal crónica (ERC)** es la patología renal más frecuente en el perro y el gato. La ERC puede afectar a animales de cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes geriátricos, pudiendo estar presente en el 10% de los perros y el 35% de los gatos de edades avanzadas (Cortadellas, 2010). La ERC es la tercera causa de muerte más frecuente en los perros y la segunda causa de muerte más frecuente en los gatos con enfermedad crónica (Chew et al., 2011).

El fallo renal crónico (FRC) se produce cuando los mecanismos compensatorios de los riñones crónicamente enfermos no son capaces de mantener las funciones adecuadas para excretar los productos de desecho; regular el equilibrio de los electrolitos, el agua y la homeostasis ácido-base, degradar hormonas y sintetizar hormonas endocrinas. La retención de solutos nitrogenados no proteicos, los trastornos del equilibrio de fluidos, de electrolitos y ácido-base; y el fallo en la producción de hormonas constituye el síndrome del FRC (Chew et al., 2011).

La ERC puede ser difícil de diagnosticar al inicio del proceso de la enfermedad. El mejor modo de valorar la función glomerular de modo global es mediante el cálculo de la **tasa de filtración glomerular (TFG)**, porque este parámetro está directamente relacionado con la masa funcional de los riñones. La TFG puede estimarse mediante las pruebas de aclaramiento o bien mediante la determinación de diversos marcadores indirectos de filtración glomerular. Actualmente, las únicas técnicas de aclaramiento que pueden realizarse en la clínica son la prueba de aclaramiento plasmático del iohexol y la prueba de aclaramiento plasmático de la creatinina exógena. En general, siempre que se requiere una evaluación de la función renal más precisa que la que se obtiene con los parámetros indirectos de TFG, se aconseja efectuar una prueba de aclaramiento. Dada la dificultad de la realización de estos estudios, no son habituales en la práctica clínica diaria, y la valoración del TFG se suele hacer mediante marcadores indirectos como la cuantificación del **nitrógeno ureico en sangre (BUN)** y la **creatinina sérica**. En la actualidad, también, mediante el nuevo biomarcador, la

**dimetilarginina simétrica (SDMA).** La relación entre la creatinina sérica y el aclaramiento de la creatinina es lineal hasta una creatinina sérica de aproximadamente 4 mg/dl. Por lo tanto, la monitorización clínica de la respuesta del paciente sigue siendo un punto clave en el tratamiento (Cortadellas et al., 2012).

La creatinina sérica es el marcador sustituto más utilizado del TFG en la práctica clínica. Se produce a partir de la deshidratación de la creatina y la desfosforilación de la fosfocreatina en el músculo. Siempre que la masa muscular permanezca estable, la creatinina se produce en unos niveles diarios constantes. Sin embargo, las concentraciones de creatinina se ven afectadas por la masa corporal magra y, como tal, los animales jóvenes y aquellos con una masa muscular baja tendrán proporcionalmente menores concentraciones séricas/plasmáticas de creatinina que los individuos adultos o bien musculados. No hay ningún efecto aparente del sexo sobre la creatinina plasmática tanto en el gato como en el perro (Syme et al., 2016). La relación entre la concentración de creatinina sérica y la TFG representa una hipérbola, de tal manera que en estadios iniciales de enfermedad renal, descensos importantes en la TFG se acompañan de cambios leves en la concentración de creatinina sérica; mientras que, en estadios avanzados, pequeños cambios en la TFG provocan grandes cambios en los niveles de creatinina sérica (Cortadellas et al., 2012). Los pacientes con edad avanzada, pueden tener un bajo aclaramiento de los fármacos con cifras de creatinina sérica normales (Álvarez de Lara, 2015). La urea se sintetiza en el hígado a partir del amoníaco derivado del catabolismo de los aminoácidos procedentes de las proteínas exógenas y se excreta casi exclusivamente a través de los riñones. Un incremento en la concentración de ambos parámetros implica que por lo menos se ha perdido un 75% de la masa renal funcional, por este motivo, se consideran biomarcadores tardíos para detectar la ERC (Cortadellas et al., 2012).

En medicina veterinaria, desde el año 2015 se dispone de un nuevo parámetro laboratorial denominado Dimetilarginina Simétrica (SDMA). Es un nuevo biomarcador renal, para identificar la ERC cuando el 40% de la función renal se ve afectada (Idexx, 2015). Dicha molécula es uno de los múltiples metabolitos que aparecen tras la degradación de la arginina, un aminoácido liberado tras la degradación de la proteína intranuclear (Brown, 2015). SDMA se excreta principalmente a través de la filtración renal, lo que indica que tiene las características necesarias para utilizarse como un marcador endógeno de la función renal. Se ha demostrado que el SDMA en plasma se correlaciona bien con la concentración plasmática de creatinina y los estudios sugieren que la concentración de SDMA está menos influenciada por la masa muscular corporal que la creatinina plasmática (Syme et al., 2016).

La evaluación de la proteinuria (presencia de cantidades variables de proteína en orina) es parte fundamental de la valoración de la función renal. La proteinuria renal patológica es consecuencia de una lesión estructural o funcional o de un proceso inflamatorio intrarrenal. En animales con ERC de origen glomerular, la evaluación de la proteinuria permite hacer el diagnóstico antes de que se produzcan cambios en los indicadores plasmáticos de la enfermedad renal. Además, la proteinuria es un importante factor pronóstico en relación a la progresión de ERC del perro y el gato. La proteinuria puede evaluarse mediante el

cálculo del **ratio proteína-creatinina en orina (UPC)** (Cortadellas et al., 2012). Los valores de referencia de los parámetros renales en la especie canina y felina se exponen a continuación (Tabla 1).


**Tabla 1. Valores normales de las pruebas clínicas de función glomerular**

| Parámetro (unidades)                                      | Perro   | Gato    |
|---|---------|---------|
| Aclaramiento de creatinina exógena plasmática (mL/min/kg) | 3-5     | 2-4     |
| Creatinina sérica (mg/dL)                                 | 0,3-1,3 | 0,8-1,8 |
| Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) (mg/dL)                  | 8-25    | 15-35   |
| UPC (ratio UPr/PCr) en orina                              | <0,4    | <0,4    |

(Chew et al., 2011).

La gravedad de la ERC se determina en base a los criterios establecidos por la **Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS)**, lo que permite estadificar la enfermedad. Este sistema de clasificación distingue 4 estadios de ERC según la concentración de creatinina sérica. Deben descartarse otras causas de elevaciones en la creatinina (FRC, azotemia prerrenal o postrenal). Una vez que un paciente ha sido incluido en un estadio, debe subclasificarse atendiendo a la gravedad de la proteinuria en función del UPC y a los niveles de su presión arterial (Cortadellas et al., 2012). En una versión preliminar publicada por el IRIS en el año 2016, se añade el biomarcador SDMA como parámetro para la clasificación del estadio en la ERC (Tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación IRIS para ERC en el perro y en el gato (incluido el SDMA)**

|  |        | Stage 1<br>No azotemia | Stage 2<br>Mild                 | Stage 3<br>Moderate  | Stage 4<br>Severe  |
|--|--------|------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Creatinine</b> in mg/dL   | Canine | <1.4                   | 1.4–2.0                         | 2.1–5.0              | >5.0               |
|  | Feline | <1.6                   | 1.6–2.8                         | 2.9–5.0              | >5.0               |
|  <b>SDMA</b> in µg/dL |        | >14                    | >14                             | Moderately increased | Markedly increased |
|  |        |                        | ≥ 25                            |                      |                    |
|  |        |                        |                                 | ≥ 45                 |                    |
| <b>UPC ratio</b>   |        |                        |                                 |                      |                    |
| Substage based on proteinuria  | Canine | Nonproteinuric <0.2    | Borderline proteinuric 0.2–0.5  | Proteinuric >0.5     |                    |
|  | Feline | Nonproteinuric <0.2    | Borderline proteinuric 0.2–0.4  | Proteinuric >0.4     |                    |
| <b>Systolic blood pressure</b> in mm Hg  |        |                        |                                 |                      |                    |
| Substage based on blood pressure   |        | Normotensive <150      | Borderline hypertensive 150–159 |                      | Hypertensive ≥180  |
|  |        |                        | Severely hypertensive ≥180      |                      |                    |

(Grauer, 2016).

En pacientes con ERC se suelen presentar complicaciones propias de la enfermedad y condiciones de comorbilidad que se detallan en la siguiente tabla (Tabla 3).

| Tabla 3. | Complicaciones ERC           | Condiciones de comorbilidad (ERC)             |
|----------|------------------------------|---|
|          | Anemia                       | Enfermedades cardíacas                        |
|          | Hipertensión arterial        | Enfermedad degenerativa de las articulaciones |
|          | Deshidratación               | Enfermedad dental y oral                      |
|          | Hiperparatiroidismo          | Hipertiroidismo (gatos)                       |
|          | Hipocalcemia e hipercalcemia | Nefrolitos y urolitos                         |
|          | Malnutrición                 | Infecciones del tracto urinario               |
|          | Acidosis metabólica          |   |
|          | Signos urémicos              |   |
|          | Hiperfosfatemia              |   |

(Polzin, 2016).

Se presentan dificultades a la hora de abordar el tratamiento farmacológico en pacientes con estas complicaciones y condiciones de comorbilidad, ya que muchos de los fármacos que se administran tienen efectos negativos sobre la evolución de la enfermedad renal. Muchos de los fármacos y sus metabolitos se excretan por el riñón, y la insuficiencia renal puede dar lugar a una disminución del aclaramiento de los fármacos.

### 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Uno de los mayores desafíos que presentan los veterinarios es contar con una base de conocimientos amplia y dinámica, para luego incorporarlos en la práctica diaria; por ello, se ha desarrollado la **medicina veterinaria basada en la evidencia (MVBE)**, la cual ofrece una perspectiva y un conjunto de herramientas que los veterinarios pueden emplear para gestionar la información, facilitar la elección de decisiones clínicas y mejorar la atención al paciente. La MVBE se compone de cinco elementos principales y se define como: *el uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual, combinada con la experiencia clínica individual y las preferencias y necesidades del cliente/paciente, al tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales* (Budsberg, 2016). En la actualidad, la MVBE es un área en desarrollo, razón por la cual hemos basado en ello una de las motivaciones para la realización de este trabajo, ya que hoy en día no se dispone de suficientes estudios referentes al tema. Aunque existen directrices de consenso sobre diagnóstico y manejo de la ERC felina y canina desarrolladas por un grupo de expertos con respecto a la ERC en sí (IRIS), no se encuentran guías prácticas consensuadas por expertos para el tratamiento farmacológico en pacientes con ERC que presenten enfermedades concomitantes, sobre todo cuando son enfermedades concomitantes primarias. No hay una fuente de información en dónde, a través de diferentes parámetros clínicos del paciente, se pueda acceder a tablas para dosificación de diferentes fármacos según el grado de afección renal, como se disponen en medicina humana.

El **objetivo** del presente trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica actualizada con el fin de recopilar información para realizar un análisis de los tratamientos farmacológicos capaces de alcanzar un nivel terapéutico sin efectos negativos en los riñones y el estudio de las contraindicaciones que pueden

presentarse en pacientes con ERC que presentan enfermedades concomitantes. Otro de los objetivos es estudiar las fórmulas para realizar, en la práctica clínica, el ajuste de la dosificación de fármacos a través del cálculo de la función renal del paciente con ERC.

**Irati Ugalde Ormazabal** abordará los siguientes temas: la utilización de AINEs en la ERC, la utilización de antibióticos en la ERC y la utilización de fármacos en pacientes con sintomatología digestiva con ERC.

**Ivana Marcela Vit** abordará los siguientes temas: la utilización de fármacos en pacientes con trastornos cardiovasculares y renales, la utilización de fármacos en neurología en la ERC, la utilización de fármacos en endocrinología en la ERC y la utilización de fármacos en la anestesia en la ERC.

#### 4. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha realizado en base a una **revisión bibliográfica**. Dada la dificultad a la hora de recopilar información sobre este tema, se ha contactado con varios veterinarios especialistas de diferentes áreas. Para llevar a cabo los objetivos propuestos se han consultado:

- **Libros de referencia en medicina interna:** Kirk's Current Veterinary Therapy XV y Textbook of Veterinary Internal Medicine 7ª y 8ª edición; y libros de diferentes especialidades.
- **Portales web:** IRIS (International Renal Interest Society), VIN (Veterinary Information Network), WSAVA (World Small Animal Veterinary Association), BestBETsforVets (Suporting veterinary clinicians in making evidence-based decisions), PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), ACVIM (American College of Veterinary Medicine), BMC Veterinary Research (BioMed Central), IVIS (International Veterinary Information Service) y Wiley Online Library.
- **Artículos de revistas científicas:** Journal of Veterinary Internal Medicine, Journal of Feline Medicine and Surgery, Clínica Veterinaria de Pequeños Animales, Journal of Small Animal Practice y Journal of the American Veterinary Medical Association.
- **Artículos de bases de datos científicas:** ScienceDirect, ElSevier y Google académico.
- Artículos de medicina humana y la página web de la Asociación Española de Nefrología.

#### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los riñones están involucrados en el aclaramiento de muchos fármacos hidrosolubles (hidrofílicos). El aclaramiento de un fármaco se puede comprometer debido a la administración de fármacos que repercuten en los riñones, pudiendo provocar vasodilatación, la disminución de la perfusión o deshidratación grave o por la presencia de una enfermedad renal intrínseca.

En pacientes humanos los ajustes farmacológicos recomendados para los fármacos eliminados principalmente por el riñón deben realizarse cuando se pierde el 67% de la función renal. El aclaramiento de la creatinina es la mejor guía para realizar los ajustes porque la secreción tubular funcional y el aclaramiento



de la creatinina disminuyen proporcional e directamente. En los fármacos excretados por la orina, la vida media de eliminación se mantiene estable hasta que el aclaramiento de creatinina se reduce en un 30% a 40% (Viviano et al., 2014). En un artículo publicado en la web de la Sociedad Española de Nefrología se puede encontrar la información respecto al abordaje del ajuste terapéutico farmacológico en la insuficiencia renal en medicina humana. Este artículo presenta varias fórmulas para estimar el aclaramiento de creatinina y el filtrado glomerular, y así poder realizar el ajuste farmacológico de diferentes grupos de fármacos en pacientes de edad avanzada que pueden tener un bajo aclaramiento con cifras de creatinina normales. (Sociedad Española de Nefrología). El ajuste de dosis se puede realizar aumentando el intervalo entre las dosis (I) o reduciendo la dosis (D) (Álvarez de Lara, 2015).

En la especie canina y felina, debido a que los riñones son responsables de la eliminación de muchos fármacos, el aclaramiento renal del fármaco puede reducir a medida que también lo hace la función renal, haciendo que la vida media de eliminación del fármaco se prolongue. Además, la distribución, la unión a proteínas y la biotransformación hepática de los fármacos pueden estar alteradas. En la ERC pueden observarse dos tipos de alteraciones en relación con la unión a proteínas; por un lado, los fármacos ácidos muestran una unión reducida que conduce a aumentos en la fracción del fármaco libre y activo en el plasma (p. ej.: diazepam, digoxina). Estos fármacos requieren dosis más bajas de fármacos para alcanzar niveles terapéuticos, ya que las dosis convencionales pueden resultar tóxicas. Por otro lado, los fármacos básicos (p. ej.: propranolol, cimetidina) tienen una unión a proteínas aumentada que conduce a una disminución de los niveles de fármaco libre, disminuyendo así el efecto terapéutico. En estos casos, pueden requerirse mayores niveles de fármaco para conseguir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, por la disminución del aclaramiento renal de los fármacos en estos pacientes, puede dar lugar a la acumulación de metabolitos de fármacos activos que pueden aumentar la potencia o toxicidad del fármaco. Si se deben administrar fármacos que se excretan por vía renal en pacientes con insuficiencia renal, los regímenes de dosificación deben ajustarse para compensar la disminución de la función orgánica. Los ajustes de la dosis deben hacerse de acuerdo con los cambios en el aclaramiento del fármaco (Polzin, 2010).

Según el libro Kirk's Current Veterinary Therapy XV, la obtención del valor de la **creatinina sérica** en un paciente, puede utilizarse como herramienta para **reducir la dosis** o **ajustar el intervalo de dosificación**. Los fármacos que necesitan un ajuste de dosis (reducción de dosis) son aquellos con márgenes de seguridad relativamente altos que requieren una concentración mínima de fármaco durante el intervalo de dosificación. El **nuevo cálculo de la dosis** de un fármaco se puede realizar con la siguiente ecuación:

$$\text{Nueva dosis} = \text{Intervalo estándar} \times \frac{\text{Creatinina sérica normal}}{\text{Creatinina sérica del paciente}}$$

El ajuste del intervalo de dosificación es más apropiado para los fármacos que permanecen eficaces en concentraciones bajas o tienen una vida media de eliminación larga. El **nuevo intervalo de dosificación** se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Nuevo intervalo} = \text{Intervalo estándar} \times \left[ 1 + \frac{\text{Creatinina sérica normal}}{\text{Creatinina sérica del paciente}} \right]$$

(Viviano et al., 2014).

Otra alternativa para realizar el ajuste terapéutico farmacológico en pacientes con ERC es la planteada en el libro Textbook of Veterinary Internal Medicine 7ª edición. La dosificación del fármaco puede ajustarse de acuerdo a la TFG, es decir, la relación de la TFG disminuida del paciente frente al valor normal de referencia de la TFG, también conocida como la **fracción de dosis (K<sub>f</sub>)**:

$$K_f = (\text{TFG del paciente} / \text{valor normal de referencia TFG})$$

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse aumentando el intervalo de dosificación o disminuyendo la dosis directamente proporcional con la fracción de dosis (K<sub>f</sub>). La **reducción de la dosis** disminuye la diferencia entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas. Como se ha mencionado, este ajuste es importante para fármacos con estrecho margen terapéutico y corta vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal. Esto se recomienda para fármacos en los que se desea alcanzar un nivel terapéutico sanguíneo relativamente constante. La reducción de la dosis puede determinarse multiplicando la dosis normal por K<sub>f</sub>:

$$\text{Reducción de dosis} = (\text{dosis normal} \times K_f)$$

Aun así utilizando este método, la primera dosis del fármaco no debe ser ajustada para así alcanzar las concentraciones terapéuticas necesarias de fármacos en tejidos y sangre.

Como se ha mencionado, el método del **aumento del intervalo de dosificación** es útil para fármacos con amplios intervalos terapéuticos y vidas medias de eliminación largas. Este método dará lugar a marcadas oscilaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Si el intervalo entre el nivel tóxico y terapéutico es demasiado estrecho, pueden producirse alcanzarse concentraciones del fármaco que resulten tóxicos o subterapéuticos. Para los fármacos excretados 100% sin cambios por los riñones, se puede calcular un aumento preciso en el intervalo de dosificación dividiendo el intervalo de dosificación normal por K<sub>f</sub>:

$$\text{Nuevo intervalo de dosificación} = (\text{intervalo de dosis normal} / K_r)$$

No se han realizado ensayos clínicos controlados para establecer la eficacia de dichos ajustes en pacientes con ERC. Suele ser más conveniente y menos costoso prolongar el intervalo de dosificación, aunque una combinación del aumento del intervalo de dosificación y reducción de la dosis también puede ser conveniente y eficaz (Polzin, 2010).

## 5.1 La utilización de AINEs en la ERC

Los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)** son fármacos con efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, atribuidos a la reducción de la síntesis de prostaglandinas producida por la inhibición de los enzimas ciclooxigenasas (COX), tanto la COX-1 y COX-2 (Brown, 2014). En pacientes sanos, los AINEs pueden dar lugar a alteraciones gastrointestinales, alteraciones renales o hepáticas, o rara vez coagulopatías (predominantemente por AINEs COX-1) en individuos genéticamente predispuestos (Blois et al., 2016). El efecto de los AINEs en los riñones, particularmente en animales con ERC, merece una especial atención, ya que las prostaglandinas juegan un papel importante en el mantenimiento de la función renal. A pesar de que las primeras propuestas sostenían que la COX-1, que se encuentra en el riñón, era constitutiva y responsable del mantenimiento del flujo sanguíneo renal (FSR) y de la TFG, y que la COX-2 estaba presente en la enfermedad renal o en procesos inflamatorios, se sabe en la actualidad que ambas enzimas son constitutivas e inducibles en el riñón, y ambas contribuyen al control del FSR, TFG, liberación de renina y actividad citoprotectora (Brown, 2014).

Los inhibidores de las enzimas COX pueden ser clasificados en dos categorías: AINEs no selectivos que inhiben tanto la COX1 como la COX2 (ejemplo: aspirina e ibuprofeno), y AINEs selectivos que inhiben la COX-2 preferentemente (ejemplo: carprofeno, deracoxib, etodolac, firocoxib y meloxicam). Tanto los AINEs selectivos como los no selectivos inhiben en mayor o menor proporción ambas isoenzimas y aparentemente no causan efectos adversos relevantes en la funcionalidad renal en animales sanos (Brown, 2014).

### 5.1.1 Efectos renales de los AINEs

La nefrotoxicidad de los AINEs se puede clasificar en dos síndromes generales: **lesión hemodinámica aguda** (nefrotoxicidad cortical aguda) y **lesión citotóxica crónica** (citotoxicidad medular crónica) (Tabla 4). La inhibición de una o ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) puede resultar tóxica en animales con ERC. En perros, el efecto perjudicial hemodinámico en el riñón, no parece tener una diferencia significativa entre AINEs selectivos y no selectivos. Dada la distribución de las isoenzimas COX en el riñón del perro y el gato, la inhibición de una de las dos o de ambas puede llegar a incrementar la probabilidad de producir toxicidad a nivel renal; la evidencia científica sugiere que los perros son particularmente más susceptibles. Aunque

existen estudios sobre la citotoxicidad medular crónica en los perros, la importancia de la toxicidad en gatos todavía no es conocida (Brown, 2014).

En pacientes con riesgo de nefrotoxicidad que presentan lesión renal ambas isoenzimas COX producen prostaglandinas vasodilatadoras que mantienen el FSR y la TFG. Ya que los AINEs generalmente están fuertemente ligados a proteínas, la hipoalbuminemia puede generar un incremento de la concentración del fármaco libre y situar al paciente en un riesgo de nefrotoxicidad. En personas, hay factores genéticos que alteran el metabolismo de los AINEs; mientras que la importancia de los factores genéticos en perros y gatos aún no está totalmente estudiada, se sabe que el Pastor Alemán es más susceptible a sufrir nefrotoxicidad por AINEs. En condiciones que incrementan la osmolalidad en el intersticio medular o reducen el flujo sanguíneo medular (ejemplo: deshidratación o hipotensión, especialmente si son crónicas) se puede esperar que sitúen al animal en riesgo de citotoxicidad medular crónica (Brown, 2014).

**Tabla 4. Síndromes de lesiones renales asociados al uso de AINEs \***

|  | <b>Nefrotoxicidad cortical aguda</b>   | <b>Citotoxicidad medular crónica</b>  |
|--|--|---|
| <b>Factores de riesgo</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disminución del volumen extracelular, especialmente deshidratación</li> <li>▪ Hipotensión sistémica</li> <li>▪ Anestesia general</li> <li>▪ Restricción de sal en la dieta</li> <li>▪ Uso de diuréticos</li> <li>▪ Administración de agentes antihipertensivos que no son vasodilatadores renales</li> <li>▪ Dosis más alta de AINES</li> <li>▪ Hipoalbuminemia</li> <li>▪ Factores genéticos ¿?</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deshidratación crónica</li> <li>▪ Hipotensión crónica o múltiples episodios agudos de hipotensión</li> <li>▪ Administración de agentes antihipertensivos que no son vasodilatadores renales</li> <li>▪ Dosis más altas de AINES</li> <li>▪ Hipoalbuminemia</li> <li>▪ Factores genéticos ¿?</li> </ul> |
| <b>Efecto tóxico</b>                                 | Pérdida de los efectos renoprotectores de las prostaglandinas vasodilatadoras  | Pérdida de los efectos citoprotectores de prostanoides  |
| <b>Efectos primarios de toxicidad</b>                | Disminución del FSR y la TFG   | Necrosis de la médula intersticial y de las células tubulares (necrosis papilar)  |
| <b>Isoenzima</b>                                     | Inhibición de los COX-1 más importante que la inhibición de los COX-2  | Inhibición de los COX-2 más importante que la inhibición de los COX-1   |
| <b>Hallazgos clínicos tempranos</b>                  | Células renales y cilindros en el sedimento urinario, enzimuria renal, proteinuria o microalbuminuria  | Ninguna   |
| <b>Hallazgos clínicos intermedios</b>                | Valores alterados de los electrolitos séricos, reducción de la capacidad de concentración de la orina  | Enzimuria renal, disminución de la capacidad de concentración de la orina   |
| <b>Hallazgos clínicos tardíos</b>                    | Aumento de la concentración sérica de creatinina   | Valores alterados de los electrolitos séricos y ácido-base, aumento de la concentración sérica de creatinina  |
| <b>Diferencias entre especies en susceptibilidad</b> | Perros más susceptibles que los humanos; susceptibilidad de los gatos desconocida  | Perros más susceptibles que los humanos; susceptibilidad de los gatos desconocida   |

\* La información clínica disponible en perros y gatos es limitada. La información es extrapolada de informes clínicos de nefrotoxicidad en medicina veterinaria, de estudios de laboratorio en perros y gatos, y de resultados de estudios en otras especies. (Brown, 2014).

### **5.1.2 La utilización de AINEs a corto y largo plazo en pacientes con ERC**

Aunque los AINEs generalmente son metabolizados por el hígado, muchos metabolitos se eliminan por el riñón y el tracto gastrointestinal, y la reducción de la función renal puede disminuir la vida media de eliminación de los fármacos (Brown, 2014). Los AINEs no son inherentemente tóxicos para los riñones, sin embargo, si hay compromiso renal, existe más riesgo de deshidratación, lo que puede aumentar la probabilidad de nefropatía inducida por AINEs (Papich, 2015). Además, la hipoalbuminemia se puede observar en animales con síndrome nefrótico o malnutrición crónica, incrementando la fracción libre o activa de estos fármacos que tienen una alta capacidad de unión a proteínas. En los animales con ERC cualquier proceso de nefrotoxicidad puede tener una repercusión clínica significativa. Las pruebas clínicas recomendadas antes de plantear una terapia con AINEs incluyen un hemograma completo, panel bioquímico, análisis completo de orina con examen de sedimentos y cuantificación de proteinuria y cultivo de orina (Brown, 2014).

#### **Uso de AINEs a corto plazo**

Dada la gran cantidad de opciones alternativas para controlar el dolor agudo (<14 días de tratamiento), es aconsejable la utilización de otros analgésicos alternativos a los AINEs en animales con ERC. Si un animal está bien hidratado y otros factores de riesgo están ausentes o controlados, se puede usar un AINE a la dosis más baja para la cual se presume la eficacia y para una duración de tratamiento tan breve como sea posible, generalmente menos de 7 días. Si las pruebas clínicas indican una alteración de la función renal, el uso de AINEs no es apropiado (Brown, 2014).

#### **Uso de AINEs a largo plazo**

La ERC y los dolores crónicos coexisten frecuentemente en pacientes geriátricos. La evidencia sugiere que el uso a largo plazo de AINEs en perros y gatos es relativamente seguro si los factores de riesgo están ausentes o controlados. Sobre la base de esta evidencia, el uso prudente de AINEs para el manejo del dolor crónico en animales con ERC puede ser apropiado si la calidad de vida del animal en ausencia de AINEs es considerada inaceptable por el propietario y el veterinario, y si los enfoques alternativos al manejo del dolor son ineficaces. Antes de iniciar la terapia de AINEs a largo plazo, se deben identificar y manejar los factores de riesgo. Algunos pacientes con ERC, como los animales que han experimentado más de un episodio inexplicable de deshidratación marcada, no son adecuados para la administración a largo plazo de AINEs (Brown, 2014).

EL potencial de toxicidad gastrointestinal también debe ser considerado; ya que podría conducir a la descompensación de la ERC. Se prefieren los AINEs selectivos de COX-2 cuando se indican en pacientes con ERC. Debido a que la ERC puede alterar la farmacocinética del fármaco y el potencial de toxicidad está relacionado con la dosificación, la dosis inicial debe ser sub-terapéutica con ajustes ascendentes en intervalos mínimos de 14 días hasta que se alcance una dosificación mínima aceptablemente efectiva. Una

alternativa posible es administrar esta dosis mínima terapéutica de forma intermitente, en periodos de 7-10 días (Brown, 2014).

Se debe realizar una evaluación del paciente antes de cada ajuste farmacológico y tras 14 días del tratamiento para determinar si se han producido efectos adversos en el riñón. Una vez alcanzada la dosis terapéutica eficaz, el paciente debe ser reevaluado cada 3 meses. Si se evidencian efectos secundarios en el riñón, los AINEs deben interrumpirse inmediatamente y necesaria una estrategia alternativa; no es apropiado cambiar a un AINE alternativo una vez evidenciada la nefrotoxicidad (Brown, 2014).

### **5.1.3 La utilización de AINEs en la especie canina**

Los AINEs se utilizan con frecuencia en situaciones perioperatorias. En el artículo *Pharmacologic considerations in kidney disease*, se plasman las investigaciones que se realizaron para determinar si había alguna evidencia de toxicidad renal, particularmente durante la anestesia. Los estudios fueron realizados en perros sanos, generalmente jóvenes, y con dosis únicas de AINEs. La administración a largo plazo de carprofeno, etodolaco, flunixinil, ketoprofeno o meloxicam en perros no indujo ninguna evidencia de lesión renal medida por el análisis de orina y la bioquímica del suero, pero los resultados de otro estudio, concluyeron que los perros tratados con ketorolac y ketoprofeno presentaron azotemia transitoria. Las desviaciones de este diseño, el uso de dosis más altas, un tratamiento más prolongado o la administración a pacientes clínicos con otros problemas podrían producir resultados diferentes. En última instancia, el uso preoperatorio de AINEs se justifica siempre y cuando la presión arterial sistémica (y por lo tanto el FSR) se mantenga dentro de rangos fisiológicos normales (Papich, 2015).

### **5.1.4 La utilización de AINEs en la especie felina**

Los efectos a largo plazo en gatos tratados con AINEs han motivado investigaciones ya que la ERC puede estar asociada a la administración de éstos. El estudio de Surdyk et al. en el año 2013 recopilado en el artículo *Pharmacologic considerations in kidney disease* demostró que en los gatos con función renal reducida, pero normovolémicos, los AINEs no afectaron a la función renal. Ni el meloxicam ni el ácido acetilsalicílico tuvieron un efecto medible sobre el aclaramiento urinario de creatinina exógena, sobre la concentración de creatinina sérica o sobre el ratio proteína/creatinina. Se concluyó que la función renal de gatos normovolémicos con función renal normal o reducida no depende de la función de la ciclooxigenasa. En este mismo artículo, en otro estudio realizado por Sparkes et al. en el 2010, se menciona que el meloxicam es el fármaco recomendado para la administración crónica por consenso de un grupo de expertos en medicina felina. Gowan et al. en el año 2011 concluyeron en un estudio con gatos geriátricos con ERC que el tratamiento a largo plazo con meloxicam (0,02 mg/kg/día) se puede administrar con seguridad. Finalmente, siguiendo este estudio, en el año 2012 concluyeron que la administración a largo plazo con meloxicam oral en gatos con ERC preexistente no redujo la vida media de éstos (Papich, 2015). En estos estudios las dosis administradas son bajas en comparación con la dosis aprobada en el prospecto y, de

hecho, inferiores a la dosis recomendadas en la revisión por Sparkes et al. en el año 2016, dónde indica en el artículo *Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease* que hay evidencias que la dosis baja (0.01-0.03 mg/kg) de meloxicam es bien tolerada a largo plazo para el manejo de la osteoartritis y el dolor en gatos con estadios I-III de la ERC (Sparkes et al., 2016).

## 5.2 La utilización de fármacos en pacientes con trastornos cardiovasculares y renales

Las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal son muy frecuentes en perros y gatos geriátricos, es por este motivo, que es relevante el abordaje del ajuste de los fármacos a la hora de tratar a estos pacientes cardio-renales. Ambos sistemas están estrechamente involucrados en la regulación del tono vasomotor y el equilibrio de los fluidos. Tanto en la salud como en la enfermedad, la interacción entre los sistemas es crítica para determinar la presión sanguínea y la volemia. En 2014, el Grupo de Estudio para consensos en el eje Cardiorrenal (The Cardiorrenal Consensus Study Group) reunió un grupo de especialistas en cardiología y nefrología veterinaria para desarrollar la definición, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo de **trastornos cardiovasculares y renales (CvRDs: cardiovascular-renal disorders)** en perros y gatos. Las CvRD se definen como daño estructural y/o funcional inducido por la enfermedad, la toxina o el fármaco al sistema cardiovascular y/o los riñones, lo que conduce a la interrupción de interacciones normales entre sistemas, hasta el perjuicio continuo de uno o ambos (Oyama et al., 2016). A continuación se mencionan las potenciales etiologías de trastornos cardio-renales (Tabla 5).

**Tabla 5. Potenciales etiologías de los trastornos cardiovasculares y renales en perros y gatos**

|   |
|---|
| <p><b>Enfermedad Cardiovascular primaria que causa lesiones en el riñón</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertensión sistémica que causa enfermedad glomerular</li> <li>▪ Tromboembolia arterial sistémica que causa infarto de las arterias renales</li> <li>▪ Infección por el gusano del corazón o enfermedad de la cava que causa glomerulonefritis</li> <li>▪ Congestión pasiva de la vena renal durante la insuficiencia cardiaca congestiva que empeora la función renal</li> </ul>   |
| <p><b>Enfermedad renal primaria que causa lesión cardíaca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertensión sistémica mediada por riñón que conduce a un aumento de la poscarga, hipertrofia ventricular izquierda, empeoramiento de la insuficiencia mitral o aórtica, arritmias, vasculopatía o retinopatía</li> <li>▪ Sobrecarga de volumen que provoca congestión o hipertensión sistémica</li> <li>▪ Hipokalemia o hiperkalemia que conduce a arritmias cardíacas</li> <li>▪ Reducción de la eliminación renal de fármacos (por ejemplo, digoxina) que conduce a toxicosis</li> <li>▪ Hipodipsia urémica, anorexia o emesis que conduce a una hipovolemia y reducción del gasto cardíaco y la perfusión</li> <li>▪ Pericarditis urémica</li> <li>▪ Activación del eje renina-angiotensina-aldosterona que conduce a la retención de sodio y agua, remodelación cardíaca y vascular o congestión</li> <li>▪ Anemia secundaria a ERC que produce sobrecarga de volumen, reducción de la oxigenación del tejido cardíaco</li> </ul> |
| <p><b>Condiciones sistémicas que causan lesiones tanto cardiovasculares como renales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Embolia séptica o neoplásica que conduce al infarto renal y cardíaco</li> </ul>   |

- Dilatación gástrica y vólvulos que conducen a arritmias cardíacas y azotemia
- Enfermedad infecciosa (por ejemplo, *Trypanosoma cruzi*)
- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno que conduce a la deposición de glucógeno en los riñones y el corazón
- Amiloidosis que conduce a la deposición de sustancia amiloide en el riñón y los tejidos cardíacos

(Pouchelon et al., 2015).

Existen fármacos que tienen beneficios renoprotectores que mejoran la redistribución de la presión intraglomerular y reducen la proteinuria; éstos son opciones iniciales apropiadas para el manejo de pacientes con ERC en aquellos pacientes que presentan hipertensión. En este grupo se encuentran los **IECAs (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina)**, como el enalapril y el benazepril, y los **bloqueadores de los canales de calcio (BCC)**, como el amlodipino, que son los pilares de la terapia antihipertensiva en perros y gatos (Polzin, 2016).

### **5.2.1 La utilización de fármacos vasodilatadores**

En perros y gatos con ERC que sufren hipertensión y proteinuria, siempre deberían incluirse los **IECAs** en el tratamiento. En estos pacientes, su dosificación debe realizarse según su eficacia para la reducción de la proteinuria. No está claro si deben incluirse rutinariamente en el tratamiento de la hipertensión en gatos no proteinúricos (Polzin, 2010). A diferencia del enalapril, que en los perros aproximadamente el 95% es aclarado a través de mecanismos renales, el benazepril se elimina mediante rutas tanto renal (45%) como hepática (55%). Debido a que los IECAs pueden disminuir la TFG y empeorar la azotemia, generalmente se evitan en pacientes con lesión renal aguda gravemente enfermos. El enalapril debe utilizarse con precaución y con una estrecha supervisión en pacientes con insuficiencia renal, pudiendo ser necesario reducir las dosis. Una recomendación para una reducción empírica de la dosis en perros y gatos con insuficiencia renal es iniciar la dosis diaria al 50% de la dosis diaria total recomendada (0,5 mg/kg q12h) cuando el aclaramiento de creatinina es  $> 0,4$  ml/kg/min (aproximadamente se corresponde con una creatinina sérica  $> 2,3$  mg/dL en gatos) (Plumb, 2015). En pacientes con ERC ha destacado el benazepril sobre el enalapril ya que la excreción biliar del benazepril puede compensar algo el aclaramiento renal reducido en estos pacientes (Polzin, 2010).

En un estudio realizado por Atkins et al. en el año 2002 con 139 perros con cardiopatía (insuficiencia mitral) que recibieron enalapril o placebo, los autores concluyeron que la administración de un IECA durante 2 años no tuvo efectos adversos demostrables sobre la función renal. En otro estudio realizado por Lefebvre y Toutain en el 2004, en donde se realizó una revisión completa del uso de IECAs en pacientes con enfermedad renal, se llegó a la conclusión que los IECAs pueden ser beneficiosos en la ERC, ya que disminuyen la presión glomerular, enlentecen la progresión de las lesiones, y disminuyen la proteinuria (Papich, 2015). En un estudio realizado en el 2016 por el grupo de trabajo BERNIC et al. sobre la tolerancia y eficacia del benazepril en gatos con ERC, se concluyó que el benazepril es un fármaco bien tolerado



administrado durante largos periodos de tiempo en estos animales; que además de promover el apetito, reduce la hipertensión sistémica, hipertensión glomerular y la proteinuria (King et al., 2006).

Es importante tener en cuenta que el uso de vasodilatadores en el manejo de la hipertensión pueden provocar la activación refleja del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Para promover la eficacia de la terapia vasodilatadora, puede ser útil minimizar los efectos de la activación de este sistema utilizando agentes como IECAs o fármacos antialdosterona como la espironolactona, que es un diurético ahorrador de potasio (Polzin, 2010).

El amlodipino, un **BCC**, es un vasodilatador específico de arteriolas renales preglomerulares, metabolizado por el hígado, que puede aumentar la hipertensión glomerular ya que produce vasoconstricción arteriolar eferente. Sin embargo, Stepien et al. en el año 2006 estudiaron que el uso de un IECA con amlodipino puede ayudar a prevenir esta situación (Plumb, 2015). Además, los BCCs tienen propiedades renoprotectoras adicionales. Pueden prevenir lesiones renales reduciendo el atrapamiento mesangial de macromoléculas y atenuando los efectos mitogénicos de diversas citoquinas y factores de crecimiento. Aunque no se han publicado estudios controlados sobre los efectos renoprotectores del amlodipino, la experiencia clínica indica que son agentes antihipertensivos eficaces en perros y gatos con ERC. El amlodipino parece reducir la proteinuria en gatos hipertensos con ERC, posiblemente debido a la profunda reducción de la presión arterial que suele acompañar a su uso en gatos, además de tener pocos efectos secundarios y tener un efecto relativamente rápido (Polzin, 2010). Otro fármaco del grupo CCB es el diltiazem, también metabolizado por el hígado. El deterioro renal puede aumentar ligeramente la vida media de eliminación del fármaco, por ello, debe usarse con precaución en pacientes geriátricos con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia cardíaca (Plumb, 2015).

La hidralazina, vasodilatador periférico arterial, debe utilizarse con precaución en perros con enfermedad renal, ya que secundaria a la disminución del FSR, la hidralazina puede activar el sistema RAA y exacerbar la lesión renal. A menudo se aconseja el tratamiento previo con un IECA y la espironolactona para reducir este riesgo (Plumb, 2015).

Dentro de los vasodilatadores que pertenecen al grupo de los **bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARS)**, se encuentran el telmisartán, que se excreta casi exclusivamente por heces principalmente como compuesto inalterado (EMA, ficha técnica de Semintra) y losartán, que se elimina en la bilis y las heces, aunque se produce una recirculación enterohepática significativa (Plumb, 2015).

**Tabla 6. Fármacos utilizados para el manejo de la proteinuria e hipertensión en perros y gatos**

| Fármaco (mecanismo)      | Dosis inicial     | Esquema de dosificación escalonado                  |
|--------------------------|-------------------|---|
| <b>Benazepril (IECA)</b> | 0,5 mg/kg PO q24h | Incrementar 0,5 mg/kg/día a un máximo de 2mg/kg/día |
| <b>Enalapril (IECA)</b>  | 0,5 mg/kg PO q24h | Incrementar 0,5 mg/kg/día a un máximo de 2mg/kg/día |

|                                |   |  |
|--------------------------------|---|--|
| <b>Telmisartán (ARB)</b>       | 1 mg/kg PO q24h   | Incrementar 0,5 mg/kg/día a un máximo de 2mg/kg/día  |
| <b>Losartán (ARB)</b>          | 0,125 mg/kg/día PO  | 0,25 mg/kg/día en perros azotémicos<br>0,5-1 mg/kg/día PO en perros no azotémicos  |
| <b>Amlodipino (BCC) Gatos</b>  | <5 kg: 0,625 mg PO q24h/gato<br>≥5 kg: 1,25 mg PO dosis inicial | Doble dosis si la presión sanguínea permanece elevada (dosis por gato)   |
| <b>Amlodipino (BCC) perros</b> | 0,1-0,3 mg/kg PO q24h   | Se puede aumentar la dosis incrementando hasta 0,75 mg/kg PO q24h hasta que la presión sanguínea reduzca a la presión deseada (presión sanguínea sistólica <160mmHg) |

PO, vía oral; q, cada.  
(Polzin, 2016).

### 5.2.2 La utilización de fármacos diuréticos

Los **diuréticos** son unos de los fármacos más utilizados en pacientes con fallo cardiaco congestivo. También son utilizados en pacientes con disnea que puedan presentar edema pulmonar y/o efusión pleural y en pacientes con ascitis o edema subcutáneo que pueden ser provocados por una enfermedad cardiaca.

La furosemida es un diurético de asa, cuyo metabolismo es limitado, ya que se elimina principalmente por los riñones, mientras que el resto se excreta a través del tracto gastrointestinal (Plumb, 2015). La administración de furosemida aumenta la producción de orina sin aumentar la TFG, sin embargo, los estudios que se han proporcionado en animales carecen de evidencia definitiva del beneficio de la furosemida en la enfermedad renal (Schroeder, 2015). La furosemida debe usarse con precaución en pacientes con síndrome nefrótico. La hidroclorotiazida, diurético del grupo de las tiazidas, no se metaboliza y se excreta sin cambios en la orina. Las tiazidas deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad renal grave o con desequilibrio de los electrolitos (incluyendo hipercalcemia) o alteraciones del balance hídrico. La espironolactona, diurético ahorrador de potasio, está contraindicada en pacientes con ERC. Además, el uso de espironolactona en pacientes con insuficiencia renal grave puede conducir a hiperpotasemia (Plumb, 2015).

### 5.2.3 La utilización del fármaco inotrope positivo y vasodilatador

Dentro de los fármacos **inotropos positivos**, fármacos que mejoran la contractibilidad miocárdica, se encuentra el pimobendan, que también tiene propiedades **vasodilatadoras**. El metabolismo del pimobendan mediante la desmetilación oxidativa en el hígado y su excreción principalmente a través de las heces no parece indicar la necesidad de su ajuste en pacientes con ERC (Plumb, 2015).

### 5.2.4 La utilización de fármacos antiarrítmicos

Dentro de los fármacos **digitálicos**, la digoxina, fármaco con función antiarrítmica, se elimina principalmente por la excreción renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Por consiguiente, se debe

realizar el ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal significativa y controlar los niveles séricos en estos pacientes. Otro antiarrítmico, el verapamilo, se elimina principalmente a través de la bilis y las heces en perros. Este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía hipertrófica e insuficiencia renal (Plumb, 2015).

### 5.2.5 La utilización de fármacos bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos

Dentro de los fármacos **bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos** más usados se encuentran el atenolol, carvedilol, propanolol y sotalol. El atenolol es mínimamente biotransformado en el hígado, 40-50% se excreta sin cambios en la orina y el resto se excreta en las heces sin cambios (fármaco no absorbido). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal significativa. La metabolización del carvedilol y propanolol es principalmente por el hígado. En el propanolol, menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios en la orina, y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal significativa. La eliminación de sotalolol es casi exclusiva a través del riñón y la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios. Se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal, siendo posiblemente necesario ampliar los intervalos de dosificación (Plumb, 2015).

**Tabla 7. Modificaciones en la dosis de fármaco para pacientes con función renal reducida**

| Fármaco           | Vía(s) de excreción <sup>1</sup> | Nefrotóxico? | Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal <sup>2</sup> |
|-------------------|----------------------------------|--------------|---|
| <b>Digoxina</b>   | R,(O)                            | No           | Pr  |
| <b>Furosemida</b> | R                                | No(?)        | N   |
| <b>Propanolol</b> | H                                | No           | N   |

<sup>1</sup>Rutas de excreción: H, hepática; O, otras (otras vías menor proporción); R, renal.

<sup>2</sup>Modificación de la dosis: N, normal; Pr, precisa modificación de la dosis (ver texto-ajustar de acuerdo a  $K_r$ ) (Polzin, 2010).

### 5.3 La utilización de antibióticos en la ERC

El ajuste del tratamiento de los **fármacos antimicrobianos** puede realizarse de acuerdo a tres pautas, dependiendo de la fracción del fármaco eliminada por los riñones (Tabla 8): (1) duplicar el intervalo de dosificación o reducir a la mitad la dosis de fármaco en pacientes con ERC severa, (2) aumentar el intervalo de dosificación de acuerdo con los rangos de valores de aclaramiento de la creatinina y (3) reducir la dosis como se ha descrito en la introducción del trabajo (Reducción de dosis = dosis normal x  $K_r$ ). Los fármacos de la pauta nº 1 no se consideran especialmente tóxicos. Los fármacos de la pauta nº 2, requieren modificación de la dosis de acuerdo con los valores de la TFG porque son más propensos a ser tóxicos. Para los fármacos de esta clase, el intervalo de dosificación se aumenta dos veces cuando la TFG está entre 1 y 0,5 ml/min/kg; tres veces cuando la TFG está entre 0,5 y 0,3 ml/min/kg; y cuatro veces cuando la TFG es menor de 0,3 ml/min/kg. Los fármacos de la pauta nº 3, incluyen fármacos antimicrobianos relativamente tóxicos que se eliminan únicamente por filtración glomerular (particularmente antibióticos aminoglucósidos). Estos

fármacos requieren una modificación precisa de la dosis según  $K_f$ . Para estos fármacos, un aumento del intervalo de dosificación con un régimen de dosis fija es más apropiado ya que generan menor nefrotoxicidad que los métodos de reducción de dosis en intervalo fijo de dosificación. En animales con una función renal notablemente reducida (TFG inferior a 0,7 ml/min/kg) se recomienda un régimen de reducción de dosis con aumento del intervalo de dosificación. A continuación (Tabla 8) se citan las modificaciones en las dosis de los fármacos para los pacientes con función renal reducida.

**Tabla 8. Modificaciones en la dosis de fármacos para pacientes con función renal reducida**

| Fármaco                    | Ruta(s) de excreción <sup>1</sup> | Nefrotóxico? | Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal <sup>2</sup> |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------|---|
| Amikacina                  | R                                 | Si           | Pr  |
| Amoxicilina                | R                                 | No           | D/I   |
| Ampicilina                 | R, (H)                            | Si           | D/I   |
| Cafalexina                 | R                                 | No           | Ccr   |
| Clindamicina               | H,(R)                             | No           | N   |
| Cloranfenicol              | H,(R)                             | No           | N, E  |
| Ciclofosfamida             | H,(R)                             | No           | N   |
| Doxiciclina                | GI,(R)                            | ?            | N   |
| Enrofloxacina              | R                                 | No           | I   |
| Gentamicina                | R                                 | Si           | Pr  |
| Neomicina                  | R                                 | Si           | C/I   |
| Penicilina                 | R, (H)                            | No           | D/I   |
| Streptomycin               | R                                 | Si           | Ccr   |
| Tetraciclina               | R, (H)                            | Si           | C/I   |
| Tobramicina                | R                                 | Si           | Pr  |
| Trimetoprim/sulfametoxazol | R                                 | Si           | Ccr,E   |

<sup>1</sup>Rutas de excreción: H, hepática; O, otras (ruta menor entre paréntesis); R, renal.

<sup>2</sup>Modificación de la dosis: E, evitar en insuficiencia renal avanzada; C/I, contraindicado; Ccr, ajuste de acuerdo con Ccr (aclaramiento de creatinina); D/I, mitad dosis o doble intervalo de dosificación (en disfunciones renales graves); N, normal; Pr, precisa modificación de la dosis (ver texto-ajustar de acuerdo a  $K_f$ ) (Polzin, 2010).

Los antibióticos del grupo de los **aminoglucósidos** (gentamicina, amikacina, neomicina y tobramicina) han sido los fármacos más estudiados en lo referente a la nefrotoxicidad inducida por fármacos (Papich, 2015). Los aminoglucósidos son fármacos dependientes de la concentración, por ello, mayores concentraciones del fármaco ocasionan mejores efectos antibacterianos (Papich, 2016). La característica de estos antibióticos es que una alta concentración no es necesariamente más tóxica que una concentración inferior. Sin embargo, la concentración persistente de dosis múltiples aumenta el riesgo de lesión renal (Papich, 2015). Así, el riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la duración del tratamiento, ya que ésta es acumulativa (IRIS, 2013). Los aminoglucósidos pueden provocar necrosis tubular tanto en perros como en gatos (Schwark, 2016).

Los factores de riesgo que contribuyen a la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos son: a) terapia prolongada con aminoglucósidos más de 7 a 10 días, b) desequilibrio electrolítico ( $K^+$ ,  $Na^+$ ), c) hipovolemia, y d) enfermedad renal preexistente. En el artículo *Pharmacologic considerations in kidney disease* del 2015, se hace referencia a una revisión que se realizó donde menciona que la mayoría de los casos de nefrotoxicidad

inducida en pequeños animales por gentamicina habían recibido el fármaco durante un promedio de 6,8 días, las dosis eran mayores de 2 a 4 mg/kg cada 6 a 8 horas y el diagnóstico se basó en gran parte sobre la azotemia y la exclusión de otras causas. La mayoría de estos pacientes tenían la función renal normal antes de la administración de gentamicina (Papich, 2015).

El diagnóstico de nefrotoxicidad por aminoglucósido suele realizarse en base al historial de administración del fármaco y por la presencia de signos clínicos propios de insuficiencia renal aguda (IRA). La administración de aminoglucósidos una vez al día reduce el riesgo de nefrotoxicidad ya que disminuye la exposición del fármaco a los riñones; esta estrategia es utilizada en la actualidad en la medicina veterinaria. Una dosis alta administrada una vez al día disminuye la probabilidad de generar lesiones en los riñones que dosis menores administradas en un intervalo de dosificación menor. No existe una clasificación establecida de las diferencias de toxicidad entre la gentamicina, la neomicina, la tobramicina y la amikacina (Papich, 2015). Según Plumb Donald C., los aminoglucósidos deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente con monitorización constante y ajustando el intervalo de dosificación (Plumb, 2015).

Según el IRIS, los perros parecen ser más sensibles que los gatos a la nefrotoxicidad inducida por gentamicina, que puede ser letal. Como el resto de aminoglucósidos no están autorizados para su uso en perros y gatos, se desconoce la susceptibilidad exacta en el perro y el gato a sufrir IRA después de su uso. El IRIS, en el artículo *Preventing Aminoglycoside-induced AKI*, recomienda una serie de pautas a considerar antes y durante el tratamiento de aminoglucósidos y si se presentan signos clínicos de IRA cómo resolver la situación (IRIS, 2013). Se sabe que la neomicina es más nefrotóxica y menos eficaz que la gentamicina o la amikacina, por ello, su uso se limita generalmente a formulaciones tópicas. Respecto a la tobramicina, en estudios controlados en animales de laboratorios, se llegó a la conclusión que este fármaco es menos nefrotóxico que la gentamicina y la amikacina (Plumb, 2015).

Dentro del grupo de las **cefalosporinas** se encuentran la cefazolina, cefotaxima, cefovecina y cefalexina. La cefazolina una vez absorbida se excreta sin cambios por los riñones en la orina y la vida media de eliminación pueden prolongarse significativamente en pacientes con función renal severamente disminuida. Por otro lado, la cefotaxima es parcialmente metabolizada por el hígado y se excreta junto con sus metabolitos principalmente en la orina. Debido a que la secreción tubular está implicada en la excreción renal del fármaco, en varias especies se ha demostrado que se prolonga la vida media de eliminación de la cefotaxima. La eliminación de cefovecina es principalmente a través del mecanismo renal y se debe usar con precaución en animales con disfunción renal grave. Por este motivo, estos tres antibióticos pueden necesitar ajuste de la dosis en pacientes con ERC (Plumb, 2015). En cuanto a la cefalexina, su eliminación es a través de los riñones mediante secreción tubular y filtración glomerular (AEMPS, ficha técnica de cefalexina), pero no se han encontrado indicaciones a la hora de administrar en pacientes con insuficiencia renal.

Sobre los **macrólidos** como la azitromicina y la eritromicina no se han encontrado referencias respecto a su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Las **penicilinas** son otro grupo de antibióticos muy utilizado en la clínica veterinaria. La amoxicilina y la ampicilina, fármacos de este grupo, se eliminan principalmente a través de mecanismos renales, por secreción tubular, aunque parte de los fármacos se metabolizan antes de ser excretados en la orina. Respecto a la penicilina, en particular la penicilina G, se excreta también en la orina, sin sufrir cambios previos, por filtración glomerular y secreción tubular. Las dosis altas de penicilina G sódica o potásica, particularmente en animales pequeños con un desequilibrio electrolítico preexistente o enfermedad renal pueden causar una complicación del desequilibrio electrolítico (Plumb, 2015).

La doxiciclina, oxitetraciclina y tetraciclina son antibióticos muy utilizados en la clínica diaria que pertenecen al grupo de las **tetraciclinas**. A diferencia de la oxitetraciclina o la tetraciclina, la doxiciclina puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de doxiciclina representa aproximadamente el 25% de la dosis en perros y la excreción biliar inferior al 5% de la dosis; el resto se cree que es inactivado en el intestino por formación de quelatos y después excretado en el lumen intestinal; así, la doxiciclina no se acumula en pacientes con disfunción renal. Tanto la oxitetraciclina como la tetraciclina se eliminan sin cambios principalmente a través de filtración glomerular. Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener una vida media de eliminación del fármaco prolongada y pueden acumular el fármaco si se administran dosis repetidas. En pacientes con ERC, la oxitetraciclina y la tetraciclina deben utilizarse con cautela; se recomiendan dosis inferiores a las habituales con una monitorización de la función renal y evitar la administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (Plumb, 2015).

La clindamicina, fármaco del grupo de las **lincosamidas**, se metaboliza parcialmente en el hígado tanto a metabolitos activos como inactivos. El fármaco y los metabolitos inalterados se excretan en la orina, las heces y la bilis. La vida media de eliminación puede prolongarse en pacientes con insuficiencia renal grave, por ello, estos pacientes deben recibir el fármaco con precaución, y se sugiere monitorizar los niveles séricos de clindamicina durante la terapia a dosis altas y considerar la reducción de la dosis (Plumb, 2015).

Como fármaco perteneciente al grupo de las **fluorquinolonas** se encuentra la enrofloxacin, que se elimina mediante mecanismos tanto renales como no renales (Plumb, 2015). Aproximadamente del 15 al 50% del fármaco se elimina sin cambios en la orina, tanto por secreción tubular como por filtración glomerular (AEMPS, ficha técnica de Baytril). La enrofloxacin se metaboliza en varios metabolitos, la mayoría de los cuales son menos activos que los compuestos originales. Estos metabolitos se eliminan tanto en la orina como en las heces. Los perros con insuficiencia renal pueden tener una vida media de eliminación del fármaco ligeramente aumentada y niveles séricos del mismo elevados, pero aun así, no requieren ningún ajuste de la dosis. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave pueden requerir ajustes en el intervalo de dosificación para prevenir la acumulación del fármaco. La enrofloxacin no se recomienda en

gatos con insuficiencia renal, ya que existe un alto riesgo de retinotoxicidad. En el caso de la marbofloxacina, se sabe que sólo ≈15% de la dosis se metaboliza en el hígado y que su eliminación se produce sin cambios en la orina (40%) y bilis/heces. La insuficiencia renal no altera significativamente los requerimientos de dosificación de la marbofloxacina (Plumb, 2015).

Existen antibióticos que se utilizan en combinación, con efecto bacteriostático (**trimetoprim**) y bactericida (**sulfamidas**), como son trimetoprim/sulfadiazina y trimetoprim/sulfametoxazol, que se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal a través de la filtración glomerular y secreción tubular. Esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente y en animales con insuficiencia renal moderada a grave; se debe considerar la reducción de la dosis y evitar productos que contengan sulfadiazina (Plumb, 2015).

En la mayoría de las especies, el cloranfenicol se metaboliza en el hígado y sólo alrededor del 5-15% del fármaco se excreta sin cambios en la orina. El gato, que tiene poca capacidad de glucuronidación de los fármacos, excreta el 25% o más de la dosis sin cambios en la orina. El cloranfenicol debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que se puede producir la acumulación del fármaco. Esos pacientes pueden necesitar ajuste de la dosificación, y la supervisión de los niveles en sangre debe ser considerada y se debe utilizar con precaución en los gatos (Plumb, 2015).

El metronidazol se metaboliza principalmente en el hígado a través de varias vías y tanto los metabolitos como el fármaco inalterado se eliminan en la orina y las heces (Plumb, 2015). No se han encontrado referencias respecto a su uso en pacientes con insuficiencia renal. A continuación (Tabla 9) se mencionan algunos antibacterianos y sus especificaciones según la guía consensuada del año 2016 “International Society of Feline Medicine” de diagnóstico y manejo de la ERC felina para tratar infecciones del tracto urinario (ITU) en gatos que presentan ERC.

**Tabla 9. Consideraciones de los antibacterianos para tratar infecciones del ITU gatos con ERC**

| CONSIDERACIÓN   | ACCIÓN  | ANTIBACTERIANOS   |
|---|---|---|
| <b>Probablemente seguro</b>   | No se requiere ajuste de la dosis, debido al amplio índice terapéutico o la excreción a través de rutas extrarrenales | <b>Cloranfenicol</b><br><b>Penicilinas (+clavulánico)</b>                                       |
| <b>Considerar ajuste de dosis</b>   | Ajustar dosis en ERC moderada o severa (estadios IRIS III y IV)   | <b>Cefalosporinas</b><br><b>Fluoroquinolonas</b><br><b>Sulfamidas ±trimetoprim</b>              |
| <b>Peligroso, evitar si es posible</b>  | La acumulación de fármacos o sus metabolitos en la ERC pueden aumentar el riesgo de efectos adversos                  | <b>Ácido nalixídico</b><br><b>Nitrofurantoina</b><br><b>Tetraciclinas (excepto doxiciclina)</b> |
| <b>Nefrotóxico</b>  | Evitarlos, elevado riesgo que pueden empeorar la ERC  | <b>Aminoglucósidos</b><br><b>Polimixinas</b>  |
| Algunas <b>cefalosporinas</b> se acumulan en las células tubulares renales y pueden causar daño. Evitar la enrofloxacina en gatos con ERC debido al aumento del riesgo e retinopatía a dosis terapéuticas estándar. |   |   |

Las **tetraciclinas** solubles en agua dependen en parte de la excreción renal. Las **tetraciclinas** también aumentan el catabolismo proteico, y los productos de descomposición de las **oxitetraciclinas** han demostrado ser nefrotóxicos.

(Sparkes et al., 2016).

#### 5.4 La utilización de fármacos en pacientes con sintomatología digestiva con ERC

Los signos más frecuentes en la ERC asociados a la uremia son la disminución del apetito, náuseas y vómitos, producidos por la estimulación de las toxinas urémicas que activan los quimiorreceptores de la zona gatillo (área del bulbo raquídeo que se comunica con el centro del vómito para iniciar el acto reflejo del vómito). Una de las complicaciones más importantes es la inadecuada ingesta de comida, ya que puede ocasionar la muerte en estos animales. En perros y gatos, las complicaciones de la uremia presentan diferencias, mientras que en el perro se desarrolla una gastritis urémica con ulceración, los gatos presentan fibrosis y mineralización gástrica. Las lesiones en el perro dan como resultado un incremento en las concentraciones de gastrina sérica, la cual estimula el aumento de la acidez gástrica. En perros con dicha sintomatología se recomienda el uso de **antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (H<sub>2</sub>RA), inhibidores de las bombas de protones y sucralfato**. Esta terapia no se considera apropiada para los gatos (Polzin, 2016).

Según se describe en el libro Kirk's Current Veterinary Therapy XV, los **antiácidos** actúan directamente amortiguando o neutralizando los contenidos ácidos del estómago. La dosificación en medicina veterinaria es empírica. Los antiácidos no son considerados suficientemente efectivos y, como la duración de la acción muy corta, necesitan bajos intervalos de dosificación cada 4 horas (q4h) o administración de dosis más altas. La administración de altas dosis de antiácidos puede incrementar el riesgo de neumonía por aspiración y toxicidad relacionada con la acumulación de cationes, particularmente en pacientes con disfunción renal (Bersenas, 2014).

La cimetidina, ranitidina y famotidina son **antagonistas reversibles de los receptores H<sub>2</sub>** específicos que inhiben competitivamente la unión de la histamina, reduciendo así la secreción de ácido gástrico. Los H<sub>2</sub>RA son metabolizados en el hígado y se excretan sin sufrir ningún cambio en la orina. En los pacientes con fallo renal la vida media de eliminación del fármaco se incrementa; por ello, se recomienda disminuir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación cada q24h (Bersenas, 2014). La cimetidina se excreta en mayor proporción si se administra por vía parenteral (75%) que si se administra por vía oral (48%). Una recomendación de Trepanier en el 2013 es administrar la famotidina a 1 mg/kg q24h en lugar de cada 12 horas, y la recomendación a la hora de administrar la ranitidina es reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Plumb, 2015).

Dentro del grupo de los fármacos **inhibidores de las bombas de protones** tenemos el omeprazol, que es metabolizado en el hígado en mayor proporción. Sus metabolitos se excretan principalmente en la orina,



pero también a través de la bilis en las heces. En pacientes con ERC, la vida media de eliminación del fármaco puede prolongarse y el ajuste de la dosis puede ser necesario si la enfermedad es grave (Plumb, 2015). En el libro Textbook of Veterinary Internal Medicine no recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con ERC, pero sí recomienda no abrir las cápsulas cuando la administración es vía oral (Langston, 2016).

El sucralfato es otro protector gástrico que se administra por vía oral, un disacárido aniónico sulfatado que, en el estómago, se descompone en sulfato de sacarosa y sal de aluminio (Bersenas, 2014). Los estudios en animales han indicado que sólo se absorbe el 3-5% de la dosis oral administrada, a las 48h se excreta en la orina sin sufrir cambios, el resto, reacciona en el intestino con el ácido clorhídrico convirtiéndose en sulfato de sacarosa y se excreta en las heces en las próximas 48h (Plumb, 2015). El sucralfato es muy seguro con muy pocos efectos adversos, pero los pacientes con insuficiencia renal avanzada y disminución de la excreción de aluminio que toman sucralfato, tienen riesgo ya que aumenta el potencial de toxicidad del aluminio (Bersenas, 2014).

La **terapia antiemética** es utilizada en el manejo de náuseas y vómitos de origen urémico. El maropitant y el ondansetrón, actúan en la zona gatillo quimiorreceptora y en el intestino (Polzin, 2016). El maropitant es principalmente eliminado por el hígado, y menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios en la orina o las heces (Plumb, 2015). Según el libro Kirk's Current Veterinary Therapy XV, la administración oral de maropitant (4 mg/gato/día durante 2 semanas) es eficaz para gatos que se encuentran en el estadio II y III del IRIS. Por otro lado, el artículo presentado por Quimby J.M. et al. en el 2015, recomienda que el maropitant puede ser utilizado en perros y gatos con ERC a una dosis de 1-2 mg/kg/día por PO o 1 mg/kg/día subcutáneo (SC) o IV (Quimby et al., 2015). El ondansetrón (0,1-1 mg/kg SC) tiene mejor biodisponibilidad y una mayor vida media en gatos (Polzin, 2016). Otro fármaco antiemético es la metoclopramida, se excreta en la orina y el ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se utiliza como un CRI (infusión continua) en pacientes con insuficiencia renal. Una referencia basándose en la experiencia clínica sugiere reducir el CRI en un 25-50% de la dosis estándar (Plumb, 2015). La dosis inicial recomendada según el autor Chew D.J. et al., es de 0,2-0,4 mg/kg SC q6h, pero en pacientes con ERC indican aumentar el intervalo de dosificación (p.ej., q12h) (Chew et al., 2011). A diferencia del libro Textbook of Veterinary Internal Medicine del 2016, que recomienda disminuir la dosis en estos pacientes (Langston, 2016).

La terapia de **estimulación del apetito** debe ser considerada en pacientes con ERC. La mirtazapina (1,87 mg/gato PO q48h; 3,75-30 mg/perro PO q24h) incrementa el apetito, la actividad y peso en gatos con ERC además de disminuir los vómitos significativamente (Polzin, 2016). En un estudio realizado por Quimby J.M. et al. en el 2011 concluyeron que en gatos con ERC debe modificarse el intervalo de dosificación, incrementándolo cada 48h en lugar de cada (Plumb, 2015).

## 5.5 La utilización de fármacos en neurología en la ERC

En la especialidad de neurología, la epilepsia es una enfermedad frecuente que requiere un tratamiento crónico durante toda la vida del paciente con **fármacos anticonvulsivantes**; estos fármacos también se utilizan para tratar convulsiones que tienen otros orígenes. Hasta hace poco, los únicos fármacos de elección para el tratamiento crónico, por ejemplo la epilepsia idiopática, eran el fenobarbital y el bromuro potásico. A pesar de que en la actualidad se siguen utilizando, hoy en día, como tratamientos de primera opción o en casos de epilepsia refractaria también se emplean otros fármacos que parecen ser seguros, pero de los cuales no se tienen suficiente evidencia clínica que lo compruebe en animales, como son el levetiracetam, la zonisamida, la gabapentina y la imepitoína.

El fenobarbital es el fármaco antiepiléptico con más historia en medicina veterinaria. Después de décadas de utilización del fármaco, en el 2009 fue aprobado para la prevención de convulsiones causadas por epilepsia generalizada en perros (Bhatti et al., 2015). La mayor proporción del fármaco es metabolizado por el hígado, y aproximadamente un tercio es excretado sin cambios en la orina (Podell et al., 2015). Las tasas de excreción del fármaco pueden incrementarse por la alcalinización de la orina y/o por aumentar sustancialmente la producción de orina. Los pacientes anúricos o oligúricos pueden acumular fármacos no metabolizados y es posible que sea necesario ajustar la dosis (Plumb, 2015).

En la mayoría de los países de la Unión Europea, el bromuro potásico está aprobado únicamente para complementar el tratamiento en perros con epilepsia resistente a la primera línea de fármacos, por ejemplo al fenobarbital. El fenobarbital y el bromuro potásico tienen un efecto sinérgico, el tratamiento complementario con bromuro potásico en perros epilépticos mejora el control de las crisis. (Bhatti et al., 2015). Un estudio realizado por Boothe D.M. et al. en el 2012 en donde compara el fenobarbital con el bromuro potásico como fármacos de primera línea de tratamiento antiepiléptico, menciona que el bromuro potásico es menos eficaz y tolerable que el fenobarbital (Boothe et al., 2012). Pero hay otro estudio realizado por Charalambous en el 2014 que concluyó que hay evidencia suficiente para el uso de bromuro potásico como monoterapia, pero que no es recomendable añadirlo como segundo fármaco (Bhatti et al., 2015). El bromuro potásico se excreta en la orina a través de mecanismos renales sin metabolismo hepático conocido (Podell et al., 2016). La vida media de eliminación del fármaco puede disminuir significativamente cuando la función renal está afectada. Según el libro Plumb's Veterinary Drug Handbook del 2015, los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir ajustes de la dosis (Plumb, 2015). Por otro lado, la IVETF (International Veterinary Epilepsy Task Force consensus) afirma que el bromuro potásico debe ser evitado en perros con insuficiencia renal para prevenir la toxicidad secundaria a la eliminación renal reducida (Bhatti et al., 2015).

Tres estudios han evaluado la eficacia de levetiracetam como segundo fármaco complementario a otros fármacos antiepilépticos. En todos estos estudios la mayoría de los perros fueron tratados con éxito por el

levetiracetam oral como fármaco antiepiléptico adjunto. Un estudio realizado por Volk H.A. en el 2008 acerca de la farmacoresistencia epiléptica que evaluaba la eficacia y tolerancia de levetiracetam, obtuvo una tasa de respuesta positiva del 57% en perros con epilepsia refractaria. Este fármaco tiene una unión mínima a las proteínas, metabolismo hepático mínimo y se excreta principalmente sin cambios a través de los riñones (Bhatti et al., 2015). Se excreta aproximadamente el 70% a 90% de la dosis administrada, el resto se hidroliza en el suero y otros órganos. Los datos de toxicidad a largo plazo para levetiracetam en perros confirman que este fármaco es extremadamente seguro (Dewey, 2014). Debe utilizarse con precaución en pacientes con ERC, considerándose la modificación de dosis o en el intervalo de dosificación (Plumb, 2015). Es bien tolerado en gatos, generalmente sin efectos adversos aparentes (Dewey, 2014).

No existen estudios científicos suficientes que abalen la efectividad de la gabapentina como segundo fármaco a adicionar en epilepsia refractaria (Bhatti et al., 2015). La gabapentina tiene metabolismo hepático, en los perros se metaboliza parcialmente (30-40% de la dosis) a N-metil-gabapentina. La eliminación se realiza por vía renal, por ello, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; y si es necesario, se debe considerar ajustar la dosis (Plumb, 2015).

La imepitoína se desarrolló inicialmente como un nuevo fármaco antiepiléptico para humanos, pero el perfil farmacocinético fue favorable para la especie canina, lo que llevó a implementar dicho fármaco para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina. Este fármaco se metaboliza extensamente antes de su eliminación. La mayor parte de la imepitoína y sus metabolitos se excretan por vía fecal (Plumb, 2015). La función renal reducida no afecta en la farmacocinética de la imepitoína (Bhatti et al., 2015) ni acumulación de éste en perros con insuficiencia renal (Ficha técnica de Pexion). Sin embargo, según el libro Plumb's Veterinary Drug Handbook, la imepitoína está contraindicada en pacientes con trastornos renales. La seguridad no ha sido probada en perros de menos de 5 kg de peso ni en perros con enfermedad renal (Plumb, 2015).

La propentofilina es un **vasodilatador periférico** que incrementa la perfusión cerebral, utilizado en neurología para el tratamiento del síndrome de disfunción cognitiva en perros y gatos geriátricos. En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis (AEMPS, ficha técnica de propentofilina).

## **5.6 La utilización de fármacos en endocrinología en la ERC**

### **5.6.1. Hipertiroidismo felino y la ERC**

El **hipertiroidismo** y la **ERC** son patologías frecuentes en los gatos geriátricos. Se estima que la prevalencia de enfermedad renal concomitante en gatos con hipertiroidismo es de aproximadamente un 30-40% (Peterson, 2014). Muchos gatos tratados por hipertiroidismo finalmente desarrollan la ERC y suelen morir por un fallo

renal (Graves, 2016). El hipertiroidismo produce un aumento de la TFG lo que puede enmascarar una enfermedad renal concomitante al mantener dentro de valores normales los valores de referencia de urea, creatinina sérica y densidad urinaria (Palmero, 2013). Se produce un aumento de la TFG y del FSR a consecuencia de los efectos tanto prerrenales como renales. Entre los factores prerrenales, las hormonas tiroideas aumentan el gasto cardíaco y reducen la resistencia vascular sistémica por dilatación de las arteriolas de la circulación periférica. Esto indirectamente contribuye a un aumento del FSR, ya que se incrementa la vasodilatación intrarrenal y disminuye la vasoconstricción. La vasodilatación arteriolar aferente y la vasoconstricción arteriolar eferente, conducen a un aumento de la presión de filtración y a una hiperfiltración glomerular. La TFG se incrementa en un 25% en los gatos hipertiroides. Con el tiempo, el hipertiroidismo puede conducir a cambios renales incluyendo hipertensión glomerular, glomeruloesclerosis, proteinuria e hiperplasia e hipertrofia de los túbulos renales (Peterson, 2014).

El tratamiento exitoso del hipertiroidismo restaura la concentración sérica alta de T4 total (Tiroxina unida a proteínas + Tiroxina libre) a los valores normales de referencia de la especie y, en los gatos sin ERC, también reduce la TFG a valores normales. En los gatos con ERC, sin embargo, la TFG puede caer incluso a valores inferiores (Peterson, 2014). En gatos con ERC preexistente, o cuando hay indicios sobre una alteración en la función renal, tanto el metimazol como el carbimazol son los fármacos de preferencia para el tratamiento del hipertiroidismo, ya que sus efectos pueden ser titulados y son reversibles. El metabolismo del metimazol y el carbimazol no han sido investigados en gatos, no obstante, en ratas fue rápidamente metabolizado en la glándula tiroidea y aproximadamente el 64% se eliminó por la orina (AEMPS, ficha técnica de Felimazol). Se requiere una estrecha vigilancia de la condición clínica del gato y valores de creatinina sérica y T4 total para adaptar la dosis a cada paciente. La dosis inicial puede ser aumentada si al realizar el primer control para evaluar la eficacia del tratamiento del hipertiroidismo concluye que la enfermedad no está siendo controlada, o la dosis puede ser disminuida si hay un empeoramiento en la clínica de la ERC o marcado empeoramiento de la azotemia. En gatos que pueden estabilizarse con éxito, se puede pautar un tratamiento definitivo para el hipertiroidismo (por ejemplo, terapia con yodo radioactivo) (Sparkes et al., 2016).

A consecuencia del tratamiento, el 15-40% de los gatos sufren azotemia renal leve a moderada, y los gatos hipertiroides con ERC preexistente tienen un riesgo mucho mayor de descompensación renal que los gatos no azotémicos (Sparkes et al., 2016). Los gatos hipertiroides con ERC en estadio I y II del IRIS, pueden desarrollar azotemia después del tratamiento, pero no se espera que la ERC de estos gatos alcance los estadios II y III del IRIS después del tratamiento (Peterson, 2014).

#### **5.6.2. La utilización de otros fármacos específicos para endocrinopatías**

En los gatos diabéticos, que presentan la diabetes mellitus tipo II, las **insulinas** de elección para el tratamiento a largo plazo son las de acción prolongada: lenta (Caninsulin), PZI (insulina protamina zinc) y

glargina. En cambio, en los perros, la insulina de elección en tratamientos de la diabetes mellitus tipo I a largo plazo es el Caninsulin. La insulina se metaboliza principalmente en el hígado y los riñones (también en el músculo y la grasa en menor proporción). La insulina es filtrada por los glomérulos renales y es reabsorbida por los túbulos, que también la degradan. El deterioro severo de la función renal parece afectar a la tasa de aclaramiento de la insulina circulante en mayor proporción que en la enfermedad hepática. La capacidad que tiene el hígado para degradar la insulina funciona a un nivel máximo el cual no puede compensar la insulina que no se degrada en pacientes con insuficiencia renal (Plumb, 2015). Se conoce que la ERC es una de las causas que puede producir una leve y fluctuante resistencia a la insulina en la especie canina (Fracassi, 2016).

En perros con ERC proteinúrica, si la clínica o la evaluación de laboratorio hacen sospechar de hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing), es importante realizar las pruebas correspondientes para hacer un buen diagnóstico (Cortadellas et al., 2012). Los glucocorticoides aumentan la resistencia renal vascular en algunas especies (Smets et al., 2010). Para este síndrome, se utilizan los fármacos **inhibidores de esteroides adrenales**. El trilostano, es un agente citotóxico adrenal que inhibe la síntesis de hormonas adrenales, que se metaboliza en el hígado a varios metabolitos. El fármaco mitotano, es un agente citotóxico adrenal que provoca necrosis de la corteza adrenal (Plumb, 2015). En los últimos años el trilostano se ha convertido en el tratamiento médico más utilizado para el hiperadrenocorticismo hipofisiario debido a su eficacia, similar al de mitotano, pero con menos efectos secundarios (Melián, 2014). El mitotano se metaboliza en el hígado y se excreta como metabolitos en la orina (10%) y la bilis (15%). Los perros con enfermedad renal preexistente deben recibir este fármaco con precaución y con una monitorización más intensa (Plumb, 2015).

Para el tratamiento de mantenimiento del hipoadrenocorticismo (enfermedad de Addison) se administran **mineralocorticoides** y como fármaco complementario los **glucocorticoides**, como por ejemplo la prednisolona. Los glucocorticoides se deben usar con precaución en animales con enfermedad renal concomitante, ya que pueden estar en mayor riesgo de sufrir efectos adversos gastrointestinales (Plumb, 2015). En un artículo realizado por Smets P. et al. en el año 2010, se concluyó que la enfermedad renal puede alterar el metabolismo de los glucocorticoides (Smets et al., 2010). Según este autor se precisan investigaciones para discutir los efectos de los glucocorticoides sobre la estructura renal, ya que cambios funcionales como la hiperfiltración y la proteinuria suelen presentarse en perros con el síndrome de Cushing o que reciben glucocorticoides exógenos (Smets et al., 2012).

## 5.7 La utilización de fármacos en anestesia en la ERC

La **anestesia general** afecta sobre todo al gasto cardíaco, la presión sanguínea, y la perfusión a órganos vitales. Los riñones reciben más del 20% del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo que recibe el riñón es

heterogéneo, el 80% del flujo sanguíneo llega a la corteza renal aunque la médula tiene una alta actividad metabólica. Este bajo flujo sanguíneo medular es necesario para la función normal del mecanismo de función urinaria. Por lo tanto, la médula es propensa a la lesión isquémica secundaria a la hipoperfusión. La pérdida de autorregulación causada por la ERC impide que los riñones estén protegidos de futuros daños, por lo que la hipoperfusión, debido a hipotensión o hipovolemia, debe prevenirse durante la anestesia para prevenir daño renal adicional (García-Pereira, 2009).

El estrés y el dolor asociados en la cirugía pueden tener efectos significativos en los riñones. La liberación de catecolaminas, renina, arginina vasopresina (AVP) y aldosterona asociados en la cirugía a menudo conduce a incrementar la resistencia renal vascular y a la disminución del FSR y la TFG. El uso sistémico de fármacos anestésicos o las técnicas de anestesia loco-regional pueden atenuar la respuesta al estrés y al dolor asociados a la cirugía. La hidratación es muy importante para mantener un adecuado FSR y TFG, en pacientes con ERC, se recomienda una fluidoterapia de 12 a 24 horas previa a las anestesia (Schroeder, 2015).

Las complicaciones más frecuentes y relevantes que se pueden presentar a la hora de un manejo anestésico en pacientes con ERC son: azotemia, acidosis, hipercalcemia y anemia. La azotemia puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, aumentando los efectos de los agentes anestésicos. Por otro lado, la azotemia asociada con acidemia e hipoalbuminemia, causan una disminución en la unión de los agentes anestésicos a las proteínas. Teniendo en cuenta estos efectos, la dosificación de agentes sedantes e inductores debe ser disminuida en pacientes azotémicos, así como en pacientes con acidosis e hipoalbuminemia (Schroeder, 2015).

#### **5.7.1. La utilización de agentes preanestésicos**

La acepromacina, el fármaco del grupo de las **fenotiacinas**, que se metaboliza en el hígado y se elimina mediante la orina (Plumb, 2015), causa bloqueo de receptores dopaminérgicos y alfa-1-adrenérgicos, induciendo vasodilatación que puede conducir a la hipotensión sistémica por debajo del rango de la autorregulación renal. Sin embargo, la acepromacina a menudo tiene efecto renoprotector (los perros mantienen el FSR y la TFG) (Schroeder, 2015), y por lo tanto, es posible que la acepromacina pueda disminuir los efectos vasoconstrictores sistémicos deletéreos en la circulación renal en animales que durante la anestesia mantienen una presión arterial media (PAM) >60 mmHg (García-Pereira, 2009). En los pacientes con enfermedad renal primero se monitoriza la presión sanguínea, y después se administra la acepromacina cuidadosamente (Schroeder, 2015).

Los fármacos pertenecientes al grupo **alfa-2-agonistas** producen una disminución significativa de la frecuencia y gasto cardíaco y aumentan la resistencia vascular sistémica (Schroeder, 2015). También, producen diuresis y disminución de la osmolaridad urinaria (García-Pereira, 2009). Por ejemplo, la administración de la medetomidina, seguido de la inducción con propofol, induce a un 60% de disminución del gasto cardíaco y un incremento del 50% del FSR en perros. La TFG se incrementa a consecuencia de estos

cambios. Un estudio que evaluaba los efectos de la medetomidina en el riñón de los perros, reveló que los efectos variaban dependiendo del método de la administración de las drogas. Por ejemplo, en la administración intramuscular (IM) de la medetomidina, se inducía una disminución en el FSR y la TFG; mientras que, con la administración intravenosa (IV), se inducían efectos opuestos. Estos efectos pueden atribuirse a la inmediata hipertensión sistémica producida por la administración intravenosa de este fármaco (Schroeder, 2015). La dexmedetomidina parece tener efectos renales similares a la medetomidina (García-Pereira, 2009). Este fármaco se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina principalmente en la orina y, en menor medida, en las heces. En el libro Plumb's Veterinary Drug Handbook se indica que no debe usarse en perros o gatos con insuficiencia renal (Plumb, 2015). Sin embargo, según la autora Schroeder C., los alfa-2-agonistas deben usarse con precaución en pacientes con ERC debido a las amplias variaciones de la presión sanguínea y la disminución significativa en el gasto cardíaco. Los efectos diuréticos de estos fármacos pueden tener varios mecanismos posibles, como son la inhibición de arginina-vasopresina y la diuresis osmótica provocada por la inhibición de la insulina y resultado de la hiperglucemia. Por lo tanto, el uso de alfa-2-agonistas en pacientes con una obstrucción urinaria sin resolver (FLUUT), se debe evitar (Schroeder, 2015).

Las **benzodiacepinas**, el midazolam y el diazepam, ejercen un efecto sedante mejorando la vía de inhibición de neurotransmisores endógenos, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Schroeder, 2015). Ambos se metabolizan por el hígado y son eliminados en la orina. Según el libro Plumb's Veterinary Drug Handbook, se deben utilizar con precaución en pacientes con ERC y pacientes geriátricos (Plumb, 2015). Sin embargo, Schroeder, afirma que sus efectos cardiovasculares son leves, y los pacientes con diferentes enfermedades los toleran bien, incluidos los enfermos renales (Schroeder, 2015).

Los **opioides** causan un trastorno cardiovascular mínimo y por lo tanto son una buena opción en los protocolos anestésicos de pacientes con insuficiencia renal (García-Pereira, 2009). Los profundos efectos analgésicos de los opioides pueden atenuar la respuesta simpática asociada al dolor quirúrgico, minimizando así la vasoconstricción renal. Varios estudios han documentado la reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles asociados con el uso de opiáceos (Schroeder, 2015). El efecto secundario cardiovascular más común es la disminución de la frecuencia cardíaca. La morfina se asocia con mayor liberación de histamina, especialmente cuando se administra por vía intravenosa, lo que puede causar una disminución en la PAM. Tras la administración de morfina o tramadol en perros anestesiados no se evidencia ninguna disminución de la TFG (García-Pereira, 2009). La principal vía de eliminación de la morfina es por metabolismo en el hígado y la eliminación del metabolito es por vía renal (Plumb, 2015). Así, los metabolitos activos de morfina dependen de la excreción renal; una enfermedad renal significativa puede resultar en efectos adversos tales como una sedación prolongada, depresión respiratoria o neuroexcitación. Por ejemplo, la morfina se metaboliza en la mayoría de las especies a morfina-3 y morfina-6-glucurónido, ambas eliminadas por filtración glomerular. El glucurónido de morfina tiene una actividad similar a la del

fármaco original, y se ha demostrado que un deterioro renal significativo que compromete la excreción de este metabolito produce efectos clínicos prolongados en pacientes humanos (Schroeder, 2015). Se conoce que el flujo de orina disminuye hasta en un 90% en perros que reciben grandes dosis de morfina. Debido a sus efectos sobre la vasopresina (ADH), la morfina debe utilizarse con cautela en los pacientes que sufren síndrome urémico. En conclusión, todos los opiáceos deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y en pacientes geriátricos (Plumb, 2015).

### **5.7.2. La utilización de agentes inductores**

El tiopental, un fármaco **barbitúrico**, se metaboliza en el hígado y una pequeña proporción del fármaco se excreta sin cambios en la orina (Plumb, 2015). Se ha estudiado que los perros sanos anestesiados con tiopental mantienen la TFG (Schroeder, 2015) y el FSR dentro del rango normal. La disfunción renal causa un aumento en la sensibilidad al tiopental. Este fármaco causa depresión cardiovascular sistémica dependiente de la dosis, que puede resultar en una reducción del FSR. Por lo tanto, según el autor Garcia-Pereira F., se recomienda el uso de una dosis mínima requerida en pacientes con enfermedad renal para disminuir sus efectos en la perfusión renal (Garcia-Pereira, 2009). Sin embargo, según el libro Plumb's Veterinary Drug Handbook no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con ERC (Plumb, 2015).

El propofol, es biotransformado rápidamente en el hígado y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones (Plumb, 2015), no induce cambios significativos en el FSR y la TFG en los perros, por ello, es una excelente opción para administrar en perros con ERC (Schroeder, 2015). En otro artículo consultado se menciona que el propofol causa depresión cardiovascular sistémica dependiente de la dosis, que puede resultar en una reducción del FSR. Por lo tanto, recomienda el uso de una dosis mínima en pacientes con ERC para disminuir sus efectos en la perfusión renal (Garcia-Pereira, 2009). La hipotensión se provoca cuando administramos bolos de propofol, potencialmente se produce un descenso del FSR; este es un efecto transitorio y se puede atenuar administrando fluidos y preadministrando agentes de sedación y/u opioides (Schroeder, 2015).

El etomidato, es metabolizado en el hígado y excretado junto con sus metabolitos mediante la orina, bilis y las heces (Plumb, 2015), no induce una disminución del FSR ni de la TFG y se considera un fármaco adecuado para administrar en pacientes con ERC. En pacientes con enfermedad renal severa se debe utilizar los valores inferiores del rango de dosificación del etomidato (1-2 mg/kg) (Schroeder, 2015).

La ketamina, anestésico **disociativo**, se metaboliza en el hígado y se elimina junto con sus metabolitos mediante la orina (Plumb, 2015). La administración de ketamina induce la liberación de catecolaminas, incrementando la resistencia vascular renal y creando hipertensión, promoviendo un incremento del FSR, aunque no se producen cambios en la TFG. Moderadas dosis de ketamina no producen un efecto negativo a pacientes con ERC (Schroeder, 2015). La norketamina, el metabolito obtenido de la ketamina, tiene un 30% de la actividad del fármaco original y es excretada sin cambios en el riñón felino; por lo tanto, debe utilizarse



con cautela en gatos con disminución de la TFG debido a que esto puede prolongar la recuperación según Garcia-Pereira F. y Plumb D. (Garcia-Pereira, 2009) (Plumb, 2015). Sin embargo, el autor Schroeder, recomienda evitar la administración de este fármaco en gatos con enfermedad renal para evitar daños en su eliminación (Schroeder, 2015).

### **5.7.3. La utilización de agentes inhalatorios**

Todos los agentes **anestésicos inhalatorios** causan un descenso del FSR y la TFG. Estos agentes inhalatorios, en una mayor proporción se eliminan a través de los pulmones, pero sufren una pequeña metabolización hepática (Plumb, 2015); el sevofluorano es el agente con mayor porcentaje de metabolización, ≈5% comparando con ≈2% y ≈0,02% con isofluorano y desfluorano, respectivamente, provocando la liberación del ion fluoruro inorgánico. Este ion tiene el potencial de inducir nefrotoxicidad, pero, parece que no hay relación entre la concentración sérica del fluoruro inorgánico y la toxicidad renal causada tras la administración del sevofluorano; el resultado de la toxicidad renal no debe ser adjudicado directamente a la anestesia con sevofluorano. El sevofluorano también produce el compuesto A, un agente potencialmente nefrotóxico. Los absorbentes del dióxido de carbono modernos (cal sodada), contienen un bajo nivel de este químico, casi eliminando la degradación del compuesto A, por lo tanto, no hay pruebas suficientes para excluir el uso de sevofluorano en pacientes con disfunción renal. El isofluorano tiene una metabolización mínima a fluoruro inorgánico y no causa la creación del compuesto A. Todos los anestésicos volátiles modernos son una opción apropiada para el mantenimiento anestésico de pacientes con enfermedad renal (Schroeder, 2015).

## **6. CONCLUSIONES**

- La ERC es una patología progresiva e irreversible con alta prevalencia en perros y gatos geriátricos, cuyo tratamiento puede resultar complejo en muchas ocasiones debido a la concomitancia con otras enfermedades.
- Es fundamental realizar un diagnóstico precoz de la ERC mediante pruebas diagnósticas que faciliten un tratamiento óptimo y un pronóstico preciso, evaluando la función renal a través del nuevo biomarcador SDMA y la UPC, ya que son en la actualidad los dos parámetros que nos permiten realizar un diagnóstico precoz. Una vez confirmada la ERC establecer el estadio IRIS evaluando la creatinina sérica, el biomarcador SDMA, el UPC y la presión arterial sistémica, considerando los resultados siempre en pacientes con una correcta hidratación.
- Identificar la presencia de cualquier condición de concomitancia, ya que esto interfiere en el abordaje terapéutico farmacológico, pudiendo afectar al estado clínico del enfermo renal crónico. El tratamiento se dificulta debido a la poca información de las terapias farmacológicas por escasez de estudios

científicos en animales de compañía que sean abalados en el contexto de la MVBE. Esta situación ha sido el pilar que motivó la realización de este trabajo de fin de grado (TFG).

- En medicina humana el abordaje de la terapia farmacológica está estudiado y consensuado, lo que permite adaptar el tratamiento a cada paciente en particular. Dicha información no es extrapolable a la especie canina y felina, pero es un modelo a seguir para en un futuro poder contar con una guía consensuada por especialistas.
- Debido a la falta de consenso de información, se debe realizar la elección farmacológica que se adecúe correctamente al paciente con ERC y llevar una monitorización exhaustiva y continua del paciente para poder evaluar los efectos adversos que se puedan presentar.

### **Conclusions**

- CKD is a progressive and irreversible disease with high prevalence in geriatric dogs and cats, the treatment of which may be complex in many cases due to concomitance with other diseases.
- It is essential to perform an early diagnosis of CKD by means of diagnostic tests that facilitate an optimal treatment and an accurate prognosis, evaluating the renal function through the new biomarker SDMA and the UPC, since the son at present the two parameters that allow us to perform an early diagnosis. Once the CKD was confirmed, the IRIS stage was established by evaluating serum creatinine, SDMA biomarker, UPC and systemic arterial pressure, considering the results always in patients with a correct hydration.
- Identify the presence of any concomitant condition and that interferes in the pharmacological therapeutic approach, being able to affect the clinical state of the chronic renal patient. The treatment is due to the lack of information on pharmacological therapies due to the scarcity of scientific studies on companion animals that are affected in the context of MVBE. This situation has been the pillar that motivated the accomplishment of this work of end of degree.
- In human medicine the approach of the pharmacological therapy is studied and consensual, allowing to adapt the treatment to each particular patient. This information is not extrapolable to the dog and cat species, but it is a model to follow in a future future to have a guide agreed by specialists.
- Due to the lack of consensus of information, the pharmacological choice should be made that is properly adapted to the patient with CKD and carry out an exhaustive and continuous monitoring of the patient in order to be able to evaluate the adverse effects that may occur.

## 7. VALORACIÓN PERSONAL

**Irati Ugalde Ormazabal.** La realización de este TFG me ha enseñado el significado y la importancia que conlleva el trabajo en equipo, lo que me permitirá en un futuro profesional ser más competente. Además, he podido conocer las herramientas de búsqueda de información y acceder a libros de referencia.

**Ivana Marcela Vit.** Este TFG ha supuesto un gran esfuerzo pero también me ha aportado competencias y herramientas que me ayudarán en mi futura vida profesional en la clínica de pequeños animales. Quiero destacar la importancia de haber realizado el trabajo con mi compañera Irati, ya que el trabajo en equipo es indispensable para ejercer nuestra profesión.

Agradecemos a la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Verde Arribas por su confianza, apoyo e interés para la realización de este trabajo, y destacar que gracias a ella hemos podido contactar con especialistas y diplomados europeos que nos han orientado y aportado herramientas para llevar a cabo este proyecto.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

**AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario).** Ficha técnica de la propentofilina. Consultada el 17 de mayo del 2017, en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

**AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario).** Ficha técnica de cefalexina. Consultada el 20 de mayo del 2017, en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

**AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario).** Ficha técnica de Baytril (enrofloxacin). Consultada el 20 de mayo del 2017, en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

**AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario).** Ficha técnica de Felimazol (tiamazol). Consultada el 21 de mayo del 2017, en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

**Álvarez de Lara M. (2015).** Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal. *Nefrología*, capítulo 51, 895-924.

**Bersenas M. (2014).** Antacid Therapy. Bonagura J. y Twedt D., *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (505-508). St. Louis, Missouri: El Sevier.

**Bhatti S., De Risio L., Muñana K. et al. (2015).** International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*. Consultada el 17 de mayo del 2017, en [www.bmcvetres.biomedcentral.com](http://www.bmcvetres.biomedcentral.com).

**Blois S. y Mathews K. (2016).** Anti-Inflammatory Therapy. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 1 (695-700). St. Louis, Missouri: El Sevier.

**Boothe D., Dewey C. y Carpenter D. (2012).** Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240 (9), 1073-1083.

**Brown S. (2015).** International Renal Interest Society, Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs. Consultada el 15 de febrero del 2017, en <http://www.iris-kidney.com>.

**Brown S. (2014).** Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Kidney Disease. Bonagura J. y Twedt D., *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (863-867). St. Louis, Missouri: El Sevier.

- Budsberg S. (2016).** Evidence-Based Medicine. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 1 (32-33). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Chew D., Dibartola S. y Schenck P. (2011).** Fallo renal crónico. Multimédis Ediciones Veterinarias, *Nefrología y urología canina y felina*. Barcelona: Elsevier.
- Cortadellas O. (2010).** Estadificación y manejo de la enfermedad renal crónica. Grupo Asís Biomedia S.L., *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina* (pag 161-176). Zaragoza: Servet.
- Cortadellas O. y Fernández-del Palacio M. (2012).** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 1: evaluación del paciente con ERC. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (A.V.E.P.A)*, 32 (4), 215-223.
- Cortadellas O. y Fernández-del Palacio M. (2012).** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 2: manejo del paciente con ERC. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (A.V.E.P.A)*, 32 (4), 215-223.
- Dewey C. (2014).** New Maintenance Anticonvulsant Therapies for Dogs and Cats. Bonagura J. y Twedt D., *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (1054-1057). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- EMA (Agencia Europea de Medicamentos).** Ficha técnica de la Pexion (imepitoína). Consultada el 16 de mayo del 2017, en [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu).
- EMA (Agencia Europea de Medicamentos).** Ficha técnica de Semintra (telmisartán). Consultada el 22 de mayo del 2017, en [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu).
- Fracassi F. (2016).** Canine Diabetes Mellitus. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (1767-1781). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Garcia-Pereira F.** Anesthetic Considerations for the Patient with Renal Disease. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, 9-13 de septiembre del 2009, en Chicago. [www.vin.com](http://www.vin.com).
- Grauer G.** Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats, IRIS. Consultada el 13 de mayo del 2017, en [www.idexx.es](http://www.idexx.es).
- Graves T. (2016).** Feline Hyperthyroidism. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (1747-1757). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- IRIS, International Renal Interest Society. (2013).** Preventing Aminoglycoside-induced AKI. Consultada el 20 de mayo del 2017, en <http://www.iris-kidney.com>.
- IRIS, International Renal Interest Society. (2015).** IRIS Staging of CKD. Consultada el 7 de diciembre del 2016, en <http://www.iris-kidney.com>.
- IRIS, International Renal Interest Society. (2015).** Treatment Recommendations for CKD in Dogs. Consultada el 7 de diciembre del 2016, en <http://www.iris-kidney.com>.
- IRIS, International Renal Interest Society. (2015).** Treatment Recommendations for CKD in Cats. Consultada el 7 de diciembre del 2016, en <http://www.iris-kidney.com>.
- King J., Gunn-Moore D. , Tasker S. et al. (2006).** Tolerability and Efficacy of Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 20, 1054-1064.
- Langston C. (2016).** Acute Kidney Injury. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (1919-1934). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Melián C. (2014).** Tratamiento del Hiperadrenocortidismo (Síndrome de Cushing). Consultada el 21 de mayo del 2017, en [www.avepa.org](http://www.avepa.org).
- Oyama M., Vaden S. y Atkins C. (2016).** Heart disease and Kidney disease. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (2161-2164). St. Louis, Missouri: El Sevier.

- Palmero M. (2013).** Hipertiroidismo Felino: Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento. Consultada el 21 de mayo del 2017, en [www.gattos.net](http://www.gattos.net).
- Papich M. (2015).** Pharmacologic considerations in kidney disease. ACVIM. Consultada el 20 de diciembre del 2016, en [www.vin.com](http://www.vin.com).
- Papich M. (2016).** Antibacterial drug therapy. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 1 (683-688). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Peterson M. (2014).** Hyperthyroidism & the Kidney: A Strategy to Slow Progression of CKD in Treated Cats. Animal endocrine clinic. Consultada el 21 de mayo del 2017, en [www.vin.com](http://www.vin.com).
- Plumb D. (2015).** *Plumb's Veterinary Drug Handbook: Desk*, 8th Edition. Wiley-Blackwell.
- Podell M., Volk H., Berendt M. et al. (2016).** ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, 477-490.
- Polzin D. (2010).** Chronic Kidney Disease. Ettinger S., Feldman E., Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7<sup>th</sup> edition, vol.2 (1990-2021). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Polzin D. (2016).** Chronic Kidney Disease. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (1938-1959). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Pouchelon J., Atkins C., Bussaddei C. et al. (2015).** Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J small AnimPract*, 56(9), 537-552.
- Quimby J., Brock W., Moses K. et al. (2015).** Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded placebo-controlled clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 692-697.
- IDEXX, Resumen técnico SDMA™ (2015).** Consultada el 3 de marzo del 2017, en [www.idexx.es](http://www.idexx.es).
- Schroeder C. (2015).** Renal disease. Snyder L. y Johnson R., *Canine and Feline Anesthesia and Co-Existing Disease*, First Edition (116-125). Estados Unidos: John Wiley & Sons.
- Schwark W. (2016).** Adverse Drug Reactions. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 1 (714-718). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Smets P., Lefebvre H., Aresu L. et al. (2012).** Renal function and morphology in aged Beagle dogs before and after hydrocortisone administration. *PLOS ONE*, 7 (2), e31702.
- Smets P., Meyer E., Maddens B. y Daminet S. (2010).** Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and Comparative Endocrinology Journal*, 169 (1), 1-10.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN).** Calculadora de Nefrología y fórmulas. Consultada el 23 de abril del 2017, en [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
- Sparkes A., Caney S., Chalhoub S., Elliott J., et al. (2016).** ISFM Consensus Guideline on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 219-239.
- Syme H. y Jepson R. (2016).** Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. Ettinger S., Feldman E. y Côté E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8<sup>th</sup> edition, vol. 2 (1905-1918). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Viviano K. y Thomovsky E. (2014).** Drug Incompatibilities and Drug-Drug Interactions in the ICU Patient. Bonagura J. y Twedt D., *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (32-36). St. Louis, Missouri: El Sevier.
- Vega-de Céniga M., Allegue-Allegue N., Bellmunt-Montoya S. et al. (2009).** Medicina basada en la evidencia: concepto y aplicación. *Angiología*, 61 (1), 29-34.