



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Actualización del uso de los nuevos marcadores renales en la práctica clínica

Update of the use of new renal markers in the clinical practice

Autor/es

Maialen Berrio Arrube

Director/es

Laura Navarro Combalía

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	3
II. INTRODUCCIÓN	3
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
IV. METODOLOGÍA	5
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
1. Anatomía y fisiología del riñón	5
2. Enfermedad renal	9
2.1. Insuficiencia renal aguda	9
2.2. Enfermedad renal crónica	11
3. Diagnóstico de la enfermedad renal.....	13
3.1. Pruebas de referencia o “gold estándar”	14
3.2. Marcadores renales clásicos de TFG.....	15
Urea y creatinina	15
3.3. Marcadores renales clásicos de capacidad de concentración urinaria	17
Densidad urinaria	17
3.4. Marcadores renales clásicos de daño renal.....	18
Ratio proteína-creatinina en orina (UPC).....	18
4. Nuevos marcadores de enfermedad renal	20
4.1. Marcador renal ideal	20
4.2. Nuevos biomarcadores de enfermedad renal.....	22
4.2.1. Cistatina C.....	22
4.2.2. Proteína de unión al retinol (RBP).....	23
4.2.3. Dimetilarginina simétrica (SDMA)	24
4.2.4. Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL).....	26
4.2.5. Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23).....	27
4.3. Aplicación práctica de los nuevos biomarcadores de enfermedad renal.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	31
VII. VALORACIÓN PERSONAL	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA	32

I. RESUMEN

La enfermedad renal es una patología de gran prevalencia en la población canina y felina. El diagnóstico de esta patología suele ser tardío, entre otras razones por la falta de marcadores precoces y específicos para su detección temprana. Este hecho impide que se instaure un tratamiento que frene la progresión de la enfermedad renal a tiempo y empeora el pronóstico de los pacientes. A lo largo de estos últimos diez años se han desarrollado numerosas investigaciones sobre distintas moléculas con el objetivo de encontrar un biomarcador más sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad renal en el perro y el gato. Fruto de estos estudios, se han descubierto nuevos marcadores más precoces y específicos para el diagnóstico de la enfermedad renal, aunque solo unos pocos han podido llevarse a la práctica clínica. El uso de nuevos biomarcadores como la SDMA y la NAGL complementan la información que proporcionan los marcadores clásicos de enfermedad renal (creatinina y urea séricas, densidad urinaria y UPC), permitiendo un diagnóstico más precoz y específico y un abordaje terapéutico más eficaz que logra frenar la progresión de esta patología.

ABSTRACT

Renal disease is a highly prevalent pathology in the canine and feline population. The diagnosis of this pathology is often late, among other reasons due to the lack of early and specific markers for its early detection. This fact prevents the establishment of a treatment that slows the progression of kidney disease in time and worsens the prognosis of patients. Over the last ten years, numerous investigations have been carried out on different molecules with the aim of finding a more sensitive and specific biomarker for the diagnosis of kidney disease in dogs and cats. As a result of these studies, new, earlier and more specific markers for the diagnosis of kidney disease have been discovered, although only a few of them have been translated into clinical practice. The use of new biomarkers such as SDMA and NAGL complement the information provided by the classic markers of kidney disease (serum creatinine and urea, urinary density and UPC), allowing an earlier and more specific diagnosis and a more effective therapeutic approach that manages to slow the progression of this pathology.

II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal es un motivo de consulta habitual en la clínica de pequeños animales y es especialmente frecuente en animales geriátricos. La enfermedad renal se puede presentar como un cuadro crónico que cursa con síntomas como ingesta excesiva de agua (polidipsia)

acompañada de micción de grandes volúmenes (poliuria) y/o signos digestivos como vómitos y/o diarreas; o como un cuadro agudo y súbito en el que el animal tiene signos como apatía, vómitos y anorexia (Bartlett *et al.*, 2010). Para considerar una enfermedad renal crónica (ERC) se ha de demostrar un daño funcional y/o estructural sostenido en los riñones durante un periodo superior a 2 o 3 meses que se ve reflejado a través de la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) (Cowgill *et al.*, 2016). La insuficiencia renal aguda (IRA), por otro lado, se define como una reducción rápida (normalmente en 48 horas) de la función renal.

La urea y la creatinina séricas se han usado tradicionalmente como marcadores de la reducción de la TFG. Pero estos tienen sus limitaciones, ya que se ven influenciados por mecanismo extrarenales como por ejemplo, el estado de la masa muscular en el caso de la creatinina y la dieta en el caso de la urea (Nabity, 2018). Pero, su principal inconveniente es la limitación de estos para la detección de disminuciones pequeñas pero significativas de la TFG, ya que permanecen en el intervalo de referencia normal hasta que la TFG disminuye aproximadamente un 75%, por lo que tienen una baja sensibilidad para detectar la enfermedad renal (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli y Jewell, 2014). Por otro lado, los marcadores urinarios como la densidad de la orina y el ratio proteína/creatinina urinarios también se han empleado para evaluar la función estenúrica de los riñones y la presencia de daño renal respectivamente, aunque también sobre estos influyen otros factores extrarenales que los pueden hacer poco específicos. Como vemos, las pruebas convencionales de función renal (creatinina y urea), capacidad de concentración de orina (densidad urinaria) y daño renal (UPC) se utilizan ampliamente para el diagnóstico y el control de la enfermedad renal en la práctica clínica, sin embargo, todos ellos presentan limitaciones. La búsqueda de marcadores más específicos y sensibles de la tasa de filtración glomerular y del daño tubular y/o glomerular es deseable, en particular para la detección más temprana de enfermedad renal, ya que la identificación de pacientes con ERC en fases tempranas permite instaurar tratamientos renoprotectores tempranos que ralentizan la pérdida progresiva de la función renal con lo que mejoran la supervivencia y calidad de vida del paciente renal. (Hall *et al.*, 2016).

Además, los marcadores urinarios de daño y función renal pueden ayudar a localizar el daño en el riñón. En general, si en la orina hay presencia de proteínas de peso molecular alto o medio puede indicar la existencia de daño glomerular, mientras que las de bajo peso molecular y la detección de enzimas pueden sugerir la existencia de daño tubular ya que proceden de una disminución de la reabsorción de proteínas (Hokamp y Nabity, 2016). En los últimos años, se han realizado numerosas investigaciones en búsqueda de biomarcadores que mejoraran la sensibilidad diagnóstica y que permitieran detectar más precozmente la

enfermedad renal. Algunos de ellos como la SDMA, la Cistatina C y la NGAL, se han propuesto recientemente como marcadores sensibles y precoces de la función y/o lesión renal en el perro y el gato y ya están disponibles para su uso en la práctica clínica.

III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad renal es una patología muy frecuente en la práctica clínica y la detección precoz de la misma supone un gran desafío para el clínico, que tiene que establecer un tratamiento renoprotector lo antes posible para poder mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente. Estas son las principales razones que han motivado la realización del presente trabajo de revisión bibliográfica cuyos objetivos son:

1. Realizar una revisión de los marcadores que se han investigado y propuesto en los últimos diez años para la detección de la enfermedad renal en los animales de compañía.
2. Analizar el impacto que ha tenido su reciente uso en la práctica clínica.

IV. METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos descritos anteriormente, la estrategia de búsqueda de literatura científica se ha basado en la revisión de diferentes bases de datos como PubMed, Science Direct, AlcorZe y Google Scholar. Adicionalmente, se han consultado libros de editoriales científicas reconocidas, actas de congresos y artículos de sociedades veterinarias profesionales de referencia. Se han empleado “CKD”, “AKI”, “dogs”, “cats”, “biomarkers” como palabras clave y se han investigado con especial interés los artículos publicados en los últimos 10 años. En cuanto al gestor de referencias bibliográficas se ha empleado Mendeley.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Anatomía y fisiología del riñón

El riñón es el órgano encargado de eliminar los desechos mediante los procesos de filtración de la sangre, reabsorción tubular y secreción. Son similares en la especie canina y felina en cuanto a estructura y tamaño relativo, además, son pares y se ubican dorsalmente en la cavidad abdominal. En el perro, el riñón derecho está más firmemente adherido a la pared corporal dorsal entre las vértebras T13 y L2, mientras que el izquierdo, puede moverse ligeramente durante la respiración o manipulación del cuerpo al no estar fijado con tanta

firmeza (Osborne, *et al.*, 1972). En el gato por el contrario, ambos riñones son pendulosos y movibles, y se ubican en una posición más caudal que en el perro, situándose el derecho a la altura de L1-L4 y el izquierdo entre L2 y L5 (Nickel, *et al.*, 1973). Los riñones de los carnívoros se clasifican como unilobulares debido a que no presentan marcaciones lobulares en su superficie externa. Además, en la sección se observa una corteza oscura muy vascular que rodea la médula que es más clara. La superficie de la corteza renal tiene una textura relativamente áspera debido a la gran cantidad de penachos capilares (glomérulos) y al laberinto de túbulos (laberinto cortical). Los rayos medulares se encuentran esparcidos por toda la corteza en forma de estrías irradiadas que comienzan en la médula y se extienden hasta la zona cortical periférica. La médula renal, está formada por pirámides renales que se fusionan formando la cresta renal. Las pirámides, que se separan entre sí por vasos interlobulares, tienen un ápice (papila) que se dirige hacia la pelvis renal (Imagen 1). La orina se junta en la pelvis renal que es la dilatación en el extremo proximal del uréter. Este conducto continúa retroperitonealmente a lo largo de la pared dorsal abdominal hasta la vejiga, y de ahí, la orina continúa su trayecto hasta el exterior por la uretra.

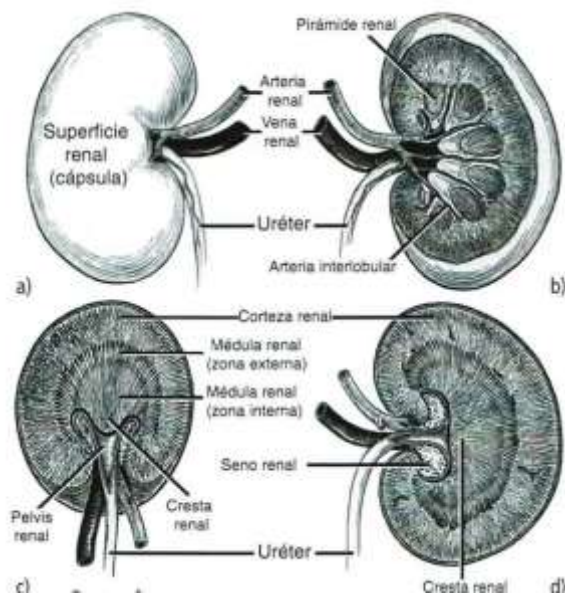


Imagen 1. Anatomía del riñón, la pelvis y el uréter de un perro. a) El riñón entero se ve unilobular y encerrado en una cápsula fibrosa. Los vasos y el uréter se conectan con el hilio renal. b) En el corte longitudinal marginal, la superficie revela una cápsula fibrosa, una corteza renal continua y una médula separada en las pirámides renales por las arterias interlobulares. La papila de cada pirámide está dentro de una fosa de pelvis renal. c) En el corte transversal, se ven las zonas interna y externa de la médula, rodeadas por la corteza. A lo largo de la línea media, las pirámides se fusionan en la cresta renal, situada sobre la pelvis. d) En el corte mediosagital, se ve la cresta más que las pirámides. El espacio que ocupan la pelvis renal y la grasa se llama *seno renal*. (Modificada de Evans, 1993).

En cuanto a su vascularización, la arteria renal se divide en dos ramas (ventral y dorsal) antes de entrar en el hilio renal (Marques-Sampaio *et al.*, 2007) que se van ramificando dando lugar

a las arterias interlobulillares y éstas a las arteriolas aferentes. De cada una de éstas, nace una bola de asas capilares denominado “glomérulo”. Los capilares glomerulares se unen a las arteriolas eferentes y éstas, dependiendo de la localización, irrigan los capilares peritubulares de los túbulos corticales (glomérulos más periféricos de la corteza) o los capilares peritubulares de los túbulos medulares (origen en glomérulos yuxtamedulares) (Imagen 2) (Nickel, *et al.*, 1973). El tamaño de las arteriolas se autorregula para mantener la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) constante ante una variedad de presiones arteriales sistémicas.



Imagen 2. La sangre fluye hacia el glomérulo desde una arteria interlobulillar, a través de una arteriola aferente (a). El glomérulo es la primera red capilar del riñón. Las arteriolas eferentes (e) llevan la sangre a una segunda red capilar que alimenta los túbulos renales, los capilares peritubulares (flechas). Las arteriolas eferentes de los glomérulos periféricos (corpúsculo superior) forman una red capilar alrededor de los túbulos corticales; las de los glomérulos yuxtamedulares (corpúsculo inferior) forman redes capilares alrededor de los túbulos ubicados en la médula (Bartges and Polzin, 2013).

La nefrona (el corpúsculo renal más los túbulos renales) es la unidad funcional del riñón. La orina que se produce dentro de la nefrona se va modificando a medida que pasa por el sistema tubos colectores. El corpúsculo renal está compuesto por el glomérulo y por una cápsula de doble pared que lo rodea conocido como cápsula de Bowman. En el polo vascular del corpúsculo se introducen las arteriolas y en el polo urinario (opuesto al vascular) sale el ultrafiltrado. Estos corpúsculos renales están generalmente esparcidos por toda la corteza y su cantidad varía según la especie siendo mayor en el perro (400.000-600.000) (Horster *et al.*, 1971; Finco y Duncan, 1972; Eisenbrandt y Phemister, 1979) que en el gato (200.000) (Kunkel, 1930). La formación de orina comienza dentro del espacio urinario del corpúsculo renal mediante la ultrafiltración. En este proceso, se realiza el filtrado en base al tamaño y la carga de las moléculas impidiendo el paso de elementos como las células sanguíneas o la mayoría de

proteínas (Bartges and Polzin, 2013). El ultrafiltrado pasa a continuación al túbulo contorneado proximal, después al Asa de Henle, al túbulo contorneado distal, al túbulo conector y por último al túbulo colector (donde se desemboca la orina generada en varias nefronas) que finalmente se unen para formar un conducto papilar formando una estructura compleja con diversos procesos que regulan el contenido de la orina (Imagen 3).

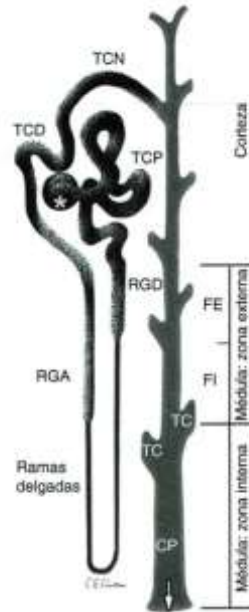


Imagen 3. Esquema de un túbulo urinífero felino (nefrona más túbulo colector). El ultrafiltrado glomerular entra en el espacio urinario en la cápsula de Bowman (*) y pasa por los siguientes túbulos: túbulo contorneado proximal (TCP), asa de Henle (rama gruesa descendente [RGD], ramas delgadas y rama gruesa ascendente [RGA], túbulo contorneado distal (TCD), túbulo conector (TCN) y túbulos colectores (TC). La orina sale del riñón por la abertura del conducto papilar (CP; flecha). La corteza contiene los túbulos contorneados y la zona interna de la médula contiene sólo las ramas delgadas del asa de Henle y los túbulos colectores (Bartges and Polzin, 2013).

Los riñones actúan como la suma de las funciones de las nefronas individuales (Brown *et al.*, 1990; Brown y Brown, 1995) siendo su principal función la regulación de la composición del líquido extracelular. Por otro lado, también tienen un papel fundamental en la regulación del volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular, la presión arterial sistémica, el hematocrito, el equilibrio ácido-base y las concentraciones plasmáticas de electrolitos, minerales y productos de desecho metabólico. En cuanto a los mecanismos que controlan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, la presión hidrostática capilar glomerular que es controlada mediante la resistencia relativa de las arteriolas aferentes y eferentes (Carmines *et al.*, 1987) regula la formación de TFG. Esto sucede porque el tono relativo de estas arteriolas afecta a la proporción de plasma glomerular que es filtrado, a la cual se denomina “fracción de filtración”. Debido a la gran cantidad de agua y electrolitos que son filtrados, la reabsorción tubular es esencial para mantener la homeostasis. Las sustancias como la glucosa o los

aminoácidos son reabsorbidos casi en su totalidad en los túbulos proximales de manera que prácticamente no se excretan en orina en individuos sanos. Sin embargo, otros solutos como el sodio, son reabsorbidos en su mayor parte (2/3) en el túbulo proximal también aunque una parte, es reabsorbida en el túbulo distal y en el colector en base a las necesidades corporales. En conocimiento de estos mecanismos, se puede observar que los riñones también contribuyen a la homeostasis del estado ácido-base. El bicarbonato que pasa libremente a través de la barrera de filtración se reabsorbe ajustándose a las necesidades corporales de la homeostasis ácido-base. Muchas enfermedades renales se asocian más con estados de acidosis que con alcalosis. La acidosis renal puede ser la consecuencia de un defecto tubular en la reabsorción de bicarbonato (acidosis del túbulo proximal), un defecto tubular en la secreción de protones (acidosis del túbulo distal) o una baja capacidad general para la secreción de protones a causa de la reducción de la masa renal funcional (acidosis urémica) (DiBartola, 2000). Además de todas las funciones homeostáticas anteriormente descritas, los riñones también tienen función endocrina, como por ejemplo, la síntesis de la eritropoyetina. Esta hormona se sintetiza principalmente (90%) en el riñón y es fundamental para el crecimiento de las células madres eritroides, de manera que su concentración en sangre determinan en gran medida el ritmo de producción de los glóbulos rojos. En los adultos, su síntesis está inversamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno en el riñón y se ve afectada por distintas enfermedades renales, como la isquemia renal y las nefropatías crónicas (Cowgill *et al.*, 1998) con pérdida generalizada de tejido renal funcional.

2. Enfermedad renal

2.1. Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) o daño renal agudo (AKI, de *Acute Kidney Injury*) término que se prefiere emplear actualmente, se define como una reducción rápida (normalmente en 48 horas) de la función renal. Basándose en la medicina humana, la IRA se reconoce por un aumento de la creatinina, una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) o una reducción de la diuresis. Los esquemas RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal failure*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) empleados en humanos han sido adaptados y probados en perros (Lee *et al.*, 2011, 2012; Thoen y Kerl, 2011; Mugford, Li y Humm, 2013) mientras que en gatos se ha propuesto una fórmula de estimación cuyo uso ha sido descartado (Finch, Syme y Elliott, 2018a). En su lugar, se emplean los criterios de clasificación de la AKI según la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) (Tabla 1 y 2). En esta clasificación los

grados más altos y la presencia de oliguria o anuria se correlacionan con mayor mortalidad (www.iris-kidney.com, 2016).

Tabla 2. Criterio de clasificación de la AKI según la IRIS (2016).

AKI Grade	Blood Creatinine	Clinical Description
Grade I	<1.6 mg/dl (<140 µmol/l)	Nonazotemic AKI: a. Documented AKI: (historical, clinical, laboratory, or imaging evidence of AKI, clinical oliguria/anuria, volume responsiveness‡) and/or b. Progressive nonazotemic increase in blood creatinine: ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l) within 48 h c. Measured oliguria (<1 ml/kg/h)# or anuria over 6 h
Grade II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	Mild AKI: a. Documented AKI and static or progressive azotemia b. Progressive azotemic: increase in blood creatinine; ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 µmol/l) within 48 h, or volume responsiveness‡ c. Measured oliguria (<1 ml/kg/h)# or anuria over 6 h
Grade III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/l)	
Grade IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	Moderate to Severe AKI: a. Documented AKI and increasing severities of azotemia and functional renal failure
Grade V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

(‡Volume responsive is an increase in urine production to >1 ml/kg/h over 6 h; and/or decrease in serum creatinine to baseline over 48 h)

Tabla 1. Subclasificación AKI según producción de orina (IRIS, 2016).

AKI Grade	Blood Creatinine	Subgrade
Grade I	<1.6 mg/dl (<140 µmol/l)	Each grade of AKI is further subgraded as: 1. Non oliguric (NO) or oligo-anuric (O) 2. Requiring renal replacement therapy (RRT)
Grade II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	
Grade III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439 µmol/l)	
Grade IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	
Grade V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

La evaluación preliminar de un paciente con IRA debe incluir al menos una analítica sanguínea completa, perfil bioquímico, evaluación del estado ácido-base, análisis de orina y un cultivo de orina. A través de estas pruebas se puede identificar el origen del IRA o al menos tener una aproximación a su diagnóstico como en el caso de la leucocitosis donde su presencia puede indicar una etiología infecciosa. Generalmente, el BUN y la creatinina suelen estar aumentados aunque la ausencia de azotemia no descarta la presencia de IRA, así como, las concentraciones

de sodio pueden estar alteradas dependiendo del proceso de la enfermedad, el grado de la enfermedad, del vómito y/o diarrea y el tratamiento previo si lo hubo aunque en ocasiones sus valores son normales también. Los niveles de fósforo sérico suelen estar elevados en estos pacientes pudiendo extrapolarse al grado de reducción de la TFG más que a la duración de la enfermedad (Ross, 2011). En un estudio realizado por Chen y colaboradores se observó que la descompensación aguda de la ERC en gatos tiene un pronóstico similar al IRA a corto plazo convirtiéndose en reservado a largo plazo. La supervivencia en estas ocasiones está estrechamente relacionada con las concentraciones de creatinina sérica, urea y fósforo que resultaron estar significativamente aumentados en los no supervivientes mientras que el pH de sangre venosa era significativamente más bajo (Chen *et al.*, 2020).

2.2. Enfermedad renal crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como un daño funcional y/o estructural sostenido en los riñones durante un periodo superior a 2 o 3 meses que se ve reflejada a través de la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) (Cortadellas, 2010; Cowgill *et al.*, 2016). Generalmente, la disminución de más de un 50% de la TFG durante ese periodo o la persistencia de un daño durante el mismo aun no viéndose alterado dicho parámetro, son indicadores de ERC. Con un patrón progresivo e irreversible, la prevalencia global se sitúa entre 0,5 – 1,5% en perros y entre el 1 – 3% en gatos con un aumento significativo en pacientes geriátricos donde el porcentaje asciende al 10% y 35% respectivamente (Cortadellas y Fernández del Palacio, 2012). Esto se debe a que las nefronas tras completar su desarrollo al mes de edad aproximadamente, son incapaces de generar otras nuevas y por tanto, cada vez que se produce la pérdida de una nefrona lo hace también la función renal. No obstante, esta pérdida es prácticamente imperceptible en los estadios iniciales debido a que las nefronas restantes compensan el deterioro mediante fenómenos de hipertrofia e hiperfiltración con un aumento de la TFG individual dificultando significativamente su detección precoz (Cortadellas, 2010).

Por todo ello, es necesario diferenciar la enfermedad renal de un fallo renal o de una insuficiencia renal cuando se está examinando un caso. La primera se define como la patología que altera la estructura macroscópica o microscópica de uno o ambos riñones y que puede, aunque no necesariamente, provocar alteraciones funcionales detectables mediante pruebas de laboratorio. La segunda, el fallo renal, hace referencia a la alteración de la función renal en la que existe un fallo en la excreción de productos de desecho no proteicos. Y por último, la insuficiencia renal es la incompetencia de la función renal que no ocasiona fallo detectable en

la excreción de desechos nitrogenados no proteicos. La acumulación en sangre de dichos productos nitrogenados de desecho no proteicos (como son la urea y la creatinina) se denomina azotemia, mientras que el término clínico uremia o síndrome urémico hace referencia al conjunto de signos clínicos que acompañan al fallo renal (Cortadellas, 2010).

Los riñones regulan la homeostasis de todo el cuerpo y por lo tanto, en los casos que cursan con fallo renal también pueden verse afectados otros órganos asociados a desórdenes metabólicos. Además de los procesos de filtración y reabsorción de sustancias, los riñones están íntimamente involucrados en la regulación metabólica del estado ácido-base, tienen función endocrina (p. ej., eritropoyetina y vitamina D), y participa en la regulación de la presión arterial (p. ej., producción de renina y secreción suprarrenal de aldosterona). Por lo tanto, cuando la función renal disminuye se produce una alteración de estos procesos normales, lo que da lugar a la retención de compuestos que deberían excretarse (p. ej., fósforo y creatinina) y la pérdida de compuestos que deberían ser retenidos (p. ej., agua y proteínas) (Bartges, 2012). Habitualmente, la ERC en perros y gatos comienza en un estadio inicial no azotémico y se desarrolla hasta un estadio terminal de enfermedad renal urémica que concluye con la muerte o eutanasia del paciente (Imagen 4). El periodo entre las distintas fases es muy variable pudiendo observarse pacientes con una progresión muy rápida (pocas semanas) hasta periodos de tiempo largos (varios años) (Cortadellas, 2010).

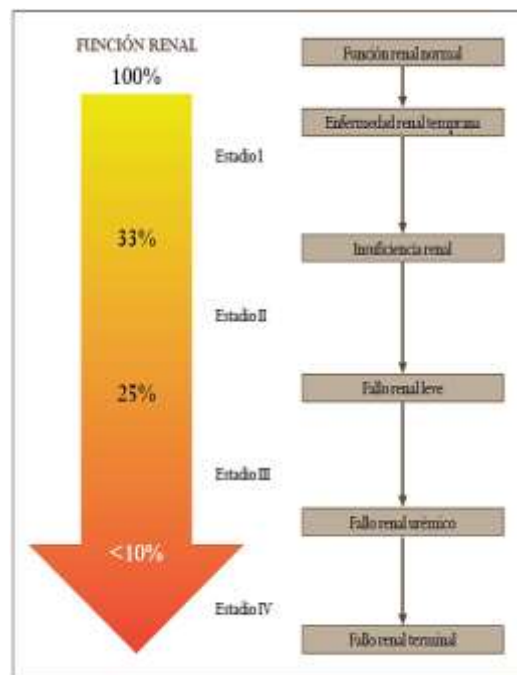


Imagen 4. Diagrama que muestra la progresión de la ERC (Cortadellas, 2010).

Los síntomas provocados por el desequilibrio metabólico y/o hormonal pueden variar desde la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, condición corporal y/o masa muscular hasta la anorexia, vómitos, halitosis, gastroenteritis o estomatitis ulcerativa como se muestra en la imagen 5 que representaría un cuadro clínico muy avanzado (Bartges, 2012).



Imagen 5. Estomatitis urémica y glositis en una gata doméstica de pelo corto castrada de 20 años con enfermedad renal crónica (Bartges, 2012).

3. Diagnóstico de la enfermedad renal

La complejidad del sistema renal implica que para la evaluación de la función renal se requieran múltiples pruebas laboratoriales, entre las cuales se sitúan los clásicos marcadores de la función renal: para medir la TFG (creatinina y urea), para medir la capacidad de concentración urinaria (densidad urinaria) y para la evaluación de daño renal (UPC); y por otro lado otras pruebas como las de diagnóstico por imagen, que pueden ayudarnos a diferenciar una ERC de una IRA y a detectar el origen de la enfermedad renal.

La determinación de la TFG se considera el mejor parámetro para la evaluación de la función renal aunque debido a las dificultades metodológicas para su determinación, obtener marcadores que puedan ser utilizados con facilidad sin perder su precisión resultaría extremadamente útil en la práctica clínica y en estudios de experimentación (Passos *et al.*, 2015). Los marcadores de filtración son sustancias de bajo peso molecular que se eliminan mediante filtración glomerular principalmente. En base al origen, pueden clasificarse como marcadores exógenos (p. ej. iohexol) o endógenos (creatinina). Los marcadores exógenos son sustancias que son administradas en el organismo con el fin de realizar mediciones de aclaramiento, mientras que los marcadores endógenos son sustancias generadas en el organismo a un ritmo relativamente constante que a través de la medición de su concentración plasmática permiten estimar la TFG, aunque éstas con frecuencia pueden verse afectadas por factores distintos a la TFG (Levey, Inker y Coresh, 2014).

3.1. Pruebas de referencia o “gold estándar”

Las pruebas de aclaramiento plasmático son las pruebas de referencia o “gold estándar” que se utilizan para la determinación de la TFG, que a su vez se correlaciona con la cantidad de tejido renal funcional o número de nefronas funcionales.

El aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min). La mejor estimación de la filtración glomerular requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal. Entre las sustancias de esta clase más conocidas en veterinaria están la inulina, el iohexol y la creatinina exógena, y aunque se consideran la prueba de referencia o “gold-estándar” para diagnosticar la IRA, su complejidad los limita al campo de la investigación como método de referencia y control en los estudios de otros marcadores.

La estimación de la TFG en base al aclaramiento de iohexol ha sido motivo de estudio por su extrapolación con la medicina humana. En un estudio sobre la especie canina realizado por el grupo de Bexfield se observó que el tamaño del cuerpo tenía mayor influencia en la TFG estimada que la edad y que el iohexol posee muchas ventajas frente a otros marcadores como la ausencia de riesgo de radiación, amplia disponibilidad y su estabilidad en plasma lo cual permite el fácil muestreo y envío de muestras no congeladas. En perros sanos, la fase inicial de distribución de iohexol suele durar entre 30 y 60 minutos con una excreción prácticamente completa al cabo de 6-8 horas. Además, en el estudio se recomienda la toma de al menos dos muestras a las 2 y 4 horas post-inyección. Se concluye que es un método razonablemente preciso en perros de raza grande con una TFG normal o casi normal pero no en las razas pequeñas (Bexfield *et al.*, 2008). A pesar de la gran precisión, este hecho junto con la complejidad técnica ya descrita limita su utilidad en la práctica clínica desplazándose casi por completo al uso experimental, ya que además, es un método caro y sólo se realiza en un número limitado de laboratorios en todo el mundo. Adicionalmente, el estudio de Collignon y colaboradores concluyó que el aclaramiento de creatinina exógena, así como el de iohexol se pueden utilizar indistintamente para el cribado de pacientes con sospecha de ERC, bajo la premisa de emplear el mismo marcador en repetidas mediciones para el control de la función renal de un mismo paciente (Collignon *et al.*, 2012).

3.2. Marcadores renales clásicos de TFG

Urea y creatinina

Los biomarcadores tradicionales empleados para la detección de la enfermedad renal tienen importantes limitaciones tanto para la evaluación de los pacientes como para la realización de estudios preclínicos de toxicidad. Como ya se ha dicho anteriormente, pueden dividirse en marcadores de la TFG o marcadores de daño y/o disfunción glomerular o tubular. Los más empleados en la práctica clínica por su rapidez y facilidad son la creatinina sérica y el nitrógeno ureico que pertenecen al grupo de marcadores de la TFG aunque su utilidad se ve limitada por las influencias extrarrenales, ya que imposibilitan la detección de disminuciones pequeñas pero significativas de la TFG en los pacientes.

La creatinina es una molécula pequeña (113 Da) altamente soluble en agua, producida por ciclación a partir de creatina y fosfato de creatina que se originan principalmente en la biosíntesis a partir de los aminoácidos glicina, arginina y metionina y, en parte, por la ingesta de alimentos. Este último es especialmente importante en los carnívoros debido a la alta concentración de creatina y, en menor medida, de creatinina en la carne. En cuanto a su almacenamiento en el organismo, el músculo esquelético contiene aproximadamente el 95% de la creatina total del organismo. (Braun, Lefebvre y Watson, 2003).

La creatinina en los perros está influenciada por distintos factores como la masa muscular, el estado de hidratación, el ejercicio físico, el alojamiento en exterior o interior o los fármacos como los glucocorticoides, furosemida, dosis altas de trimetoprim-sulfadiazina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) (Braun y Lefebvre, 2008). El estudio retrospectivo de Miyagawa, Takemura y Hirose concluye que el peso corporal afecta a los marcadores BUN (nitrógeno ureico en sangre), creatinina sérica y aclaramiento de iohexol. La sensibilidad tanto del BUN como de la creatinina es insuficiente para la detección precoz de disfunción renal, aunque podría mejorarse teniendo en cuenta factores extrarrenales como el peso. En perros de talla pequeña, el incremento del BUN por sí mismo podría ser motivo de sospecha de la disminución de la TFG, mientras que la creatinina muestra ser insuficiente. En perros de talla grande, sin embargo, la creatinina tiene mayor correlación con el aclaramiento de iohexol lo que indica que es un marcador más sensible para ellos. Asimismo, en los gatos la utilidad clínica del BUN y la creatinina no resulta determinante debido a la menor influencia del peso y la edad (Miyagawa, Takemura y Hirose, 2010). En otro estudio sobre la especie felina, tanto la creatinina como la urea fueron significativamente mayores en los gatos geriátricos en comparación con los jóvenes. Adicionalmente, los machos y hembras

esterilizados tenían concentraciones de urea en suero significativamente más altas respecto a los que no lo estaban (Ghys *et al.*, 2015). En el estudio realizado por el grupo de Harison sugieren que el grado de incremento de la creatinina sérica podría predecir la mortalidad en gatos y perros con insuficiencia renal aguda (Harison *et al.*, 2012; Nabity, 2018) y en un estudio más reciente se mostró que sí existe una asociación lineal entre el logaritmo de la creatinina y la TFG (Pelander *et al.*, 2019).

Los datos de variabilidad intraindividual indican que la concentración de creatinina es el marcador más útil para la monitorización de la función renal en los gatos azotémicos, aunque durante el estudio, la mayoría de los gatos con ERC azotémica no tuvieron un descenso apreciable de la función renal (Finch, Syme y Elliott, 2018b). La creatinina ha sido el marcador que se ha empleado en exclusiva hasta hace muy poco, para la clasificación del enfermo renal crónico. Los pacientes con ERC se clasificaban en función de los niveles de creatinina sérica en cuatro estadios (Tabla 3). Su determinación se ha de realizar en ayunas y con un estado de hidratación adecuado (www.iris-kidney.com, 2016). La clasificación del enfermo renal crónico es importante ya que permite instaurar un tratamiento específico en función del estadio o grado de deterioro de función renal, lo que ayuda a frenar la progresión de esta patología y mejorar la calidad de vida del paciente.

Tabla 3. Clasificación del enfermo renal crónico según la IRIS (IRIS, 2009).

Estadio	Concentración creatinina sérica	Signos Clínicos	Hallazgos laboratoriales Evaluación renal	Grado Enfermedad Renal
I	<1,6mg/dl	Ninguno o PU/PD	No azoemia UP/C > 0,4 ó D < 1030 ó Cambios imagen riñones Biopsia renal patológica	Leve
II	1,6-2,8 mg/dl	25-33% tejido funcional Síntomas: ninguno o muy leves	Azotemia leve	Leve-moderada
III	2,9-5 mg/dl	10-25% tejido funcional Síntomas leves-medios (síndrome urémico)	Azotemia moderada	Moderada-grave
IV	>5 mg/dl	Síntomas graves Muerte	Azotemia grave	Grave-mortal

3.3. Marcadores renales clásicos de capacidad de concentración urinaria

Densidad urinaria

La gravedad específica de la orina es una medida de la densidad de la orina en relación con la densidad del agua destilada. Cuando se mide por refractometría puede indicar falsamente una orina muy concentrada en presencia de cantidades apreciables de moléculas grandes como la glucosa, los medios de radiocontraste o las proteínas, ya que se produce un aumento de 0,002 por 10 g/L de glucosa y 0,003 por 10 g/L de proteínas (Megahed, Grünberg y Constable, 2019). A pesar de que la osmolaridad es más precisa que la gravedad específica debido a que depende únicamente de la cantidad de partículas en solución sin la interferencia del tamaño o el peso molecular de los mismos, no es usado en la práctica clínica por su dificultad en el cálculo, mientras que la gravedad específica es fácil y rápida de obtener in situ mediante un refractómetro (Reppas y Foster, 2016). Los refractómetros están diseñados para la especie que se examina por lo que hay que tener presente el refractómetro que se está empleando y a qué especie pertenece la orina examinada. La orina felina por ejemplo, es más refractiva que la humana, por lo que la gravedad específica felina se sobreestima en alrededor de 0,002-0,005 cuando se utilizan refractómetros diseñados para humanos, mientras que los índices de refracción de los humanos y los perros son idénticos (RUBINI y WOLF, 1957).

La gravedad específica en el gato y el perro sanos puede oscilar entre 1,001-1,085 y 1,001-1,075 respectivamente y su interpretación depende de varios factores. En un estudio a gran escala con gatos adultos aparentemente sanos se observó que entre los factores que más influyeron se encontraban la edad, la dieta, el sexo, el estado de ayuno, la ingesta de agua, el tipo de refractómetro y la interacción entre el sexo y la dieta ya que el aumento del contenido de humedad de la dieta disminuyó la gravedad específica solo en las gatas aunque cabe destacar que la mayoría de los factores tuvieron un impacto mínimo (Rishniw y Bicalho, 2015). Antes de su paso por los túbulos renales, la densidad oscila entre un valor de 1,008 y 1,012. Esto recibe el nombre de isostenuria o densidad igual a la del plasma. Tras su paso por los túbulos renales y los fenómenos de reabsorción, el valor resultante debe ser mayor. Los valores normales se situarían entre 1,030-1,035 en el perro y entre 1,035-1,045 en el gato, aproximadamente. Se pueden encontrar tres alteraciones en los valores de densidad:

- *Isostenuria* (densidad igual a la del filtrado glomerular). Cuando se instaura una insuficiencia renal, una de las primeras funciones renales que se alteran es la capacidad de los túbulos de reabsorber agua. De este modo, al hacer un urianálisis se puede observar una densidad urinaria similar a la del filtrado glomerular (entre 1,008 y 1,012), que

indicaría que el riñón no tiene la capacidad de concentrar y por lo tanto existe una insuficiencia renal. Si se obtienen valores localizados entre 1,012 y el límite inferior del valor normal de densidad en cada especie, éstos serán más difíciles de interpretar y habrá cierta ambigüedad. Por el contrario, cuanto más se acerquen a los valores normales de densidad será más probable que el riñón esté funcionando correctamente. En caso de duda se recomienda realizar mediciones seriadas.

- *Hiperestenuria* (aumento de la densidad urinaria). Si el animal se encuentra deshidratado, el riñón concentrará más de lo normal con el fin de recuperar el agua que se ha perdido, aumentando la densidad urinaria. Cuando se incrementa por encima de los valores normales de cada especie se da la hiperestenuria. Este dato es importante, ya que si en un animal deshidratado no aumentase la densidad de la orina, podría estar indicándonos que existe una insuficiencia renal.
- *Hipostenuria* (descensos marcados de la densidad). Si hay un “lavado medular” (presencia masiva de líquido dentro de los túbulos renales con salida de grandes cantidades de fluido), la orina puede tener densidades más bajas que el filtrado glomerular (inferiores a 1,008) lo que recibe el nombre de hipostenuria. Las principales causas de la hipostenuria son la diabetes insípida (central o nefrogénica), la polidipsia psicógena, la insuficiencia hepática (debido a que desciende la síntesis de urea que es parte fundamental del gradiente de concentración medular renal) y la administración de fármacos como glucocorticoides, diuréticos, anticonvulsivos, o la terapia con fluidos (Cortadellas, 2010).

En un estudio sobre modelos predictivos de ERC observaron que un algoritmo compuesto por cuatro características (creatinina, BUN, gravedad específica de la orina y la edad) mostró una sensibilidad del 90,7% y especificidad del 98,9% en la predicción en el momento del diagnóstico, con una reducción del valor predictivo a largo plazo con una sensibilidad del 63% un año antes del diagnóstico y del 44,2% dos años antes, mientras que la especificidad se mantuvo en torno al 99%. Además concluyen que la implementación de este modelo en los softwares laboratoriales de diagnóstico podría ser de ayuda en la toma de decisiones de los veterinarios en la práctica clínica (Bradley *et al.*, 2019).

3.4. Marcadores renales clásicos de daño renal

Ratio proteína-creatinina en orina (UPC)

El colágeno de tipo IV dentro de la membrana basal de la pared capilar glomerular restringe la filtración de la mayoría de las proteínas plasmáticas, principalmente en función del peso

molecular y el tamaño. Tanto la albúmina como las proteínas más grandes no suelen presentarse en grandes cantidades en el filtrado glomerular debido a dicha permeabilidad selectiva. Además, la pared capilar glomerular también tiene carga negativa, lo que impide aún más el paso de las proteínas con carga negativa, como por ejemplo, la albúmina. Aquellas proteínas de menor peso molecular, así como los que tienen carga positiva que pueden atravesar la pared capilar glomerular, son reabsorbidas casi por completo por las células tubulares. El filtrado glomerular de los perros y gatos sanos contiene solo de 2 a 3 mg/dL de albúmina, en comparación con los aproximadamente 4 g/dL que se encuentran en el plasma. En estos individuos, tras la reabsorción que se produce principalmente en los túbulos contorneados proximales la concentración de albúmina en la orina se reduce a 1 mg/dL (Grauer, 2011). La proteinuria persistente con sedimento inactivo en orina puede ser un marcador de ERC (Lees *et al.*, 2005). Es posible que exista una asociación entre la proteinuria renal y la progresión de ERC tanto en perros como en gatos, ya que a mayor magnitud de proteinuria mayor es el riesgo de progresión de la ERC y de la mortalidad (Jacob *et al.*, 2005; King *et al.*, 2007) y por el contrario, cuando la proteinuria se atenúa debido al tratamiento los pacientes muestran menor progresión de la enfermedad renal y/o mayor supervivencia (Mizutani *et al.*, 2006; Jepson *et al.*, 2007). Según la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS), la proteinuria puede tener un origen fisiológico o patológico, el primero suele ser transitorio y se corrige cuando lo hace la causa subyacente como tras realizar ejercicio extenuante, tener convulsiones, fiebre, estar expuesto a temperaturas extremas o el estrés; mientras que el segundo puede estar causado por anomalías urinarias o no urinarias.

Los trastornos no urinarios asociados a la proteinuria pueden deberse, por ejemplo, a la producción anómala de proteínas de poco peso molecular (disproteinemias) que pueden ser filtrados en los glomérulos y no reabsorberse del todo en los túbulos proximales por su desbordamiento o también a la inflamación del tracto genital (prostatitis, metritis...).

Los trastornos urinarios se pueden dividir a su vez, en renales o extrarrenales. En la mayoría de los casos, las proteinurias de origen extrarrenal están asociadas con la inflamación o hemorragia del tracto urinario inferior (proteinuria post-renal) que pueden determinarse por la observación de sedimento urinario compatible con piuria, hematuria, bacteriuria y el aumento del número de células epiteliales transicionales. En la proteinuria renal sin embargo, la etiología suele estar más asociada al aumento de la filtración glomerular de proteínas plasmáticas debido a una hipertensión intraglomerular o a la presencia de complejos inmunes, amiloides o incluso, a la inflamación vascular en los capilares glomerulares. No obstante, es posible que la alteración ocurra por un descenso de la reabsorción de las proteínas plasmáticas

filtradas por una enfermedad tubulointersticial. En estos casos, puede ir acompañada de glucosuria normoglucémica y al aumento de la excreción de electrolitos. La proteinuria o UPC se emplea para subclasificar al paciente renal (Tabla 4) y se considera un factor de riesgo en la enfermedad renal por lo que su control es muy importante dentro del tratamiento de estos pacientes (www.iris-kidney.com, 2019).

Tabla 4. Subclasificación del paciente renal en función de la proteinuria (IRIS, 2019)

UP/Cvalue		Substage
Dogs	Cats	
<0.2	<0.2	Non-proteinuric
0.2 to 0.5	0.2 to 0.4	Borderline proteinuric
>0.5	>0.4	Proteinuric

La microalbuminuria se define como una concentración de albúmina en la orina superior a la normal (1 mg/dL) pero inferior al límite de detección mediante la metodología convencional de determinación de proteínas en orina con tira reactiva (es decir, 30 mg/dL). La detección de microalbúmina (mALB) puede permitir un diagnóstico precoz del aumento patológico de excreción de proteínas en la orina en comparación con el UPC habitual aunque, tampoco distingue entre causas preglomerulares, glomerulares o postglomerulares (Grauer, 2011).

4. Nuevos marcadores de enfermedad renal

4.1. Marcador renal ideal

En los últimos años se han realizado diversos estudios en búsqueda de biomarcadores renales que fueran sensibles y específicos y que cumplieran los requisitos de un marcador renal ideal. Para que un marcador renal se pudiera considerar “ideal” debería cumplir múltiples requisitos como ser detectable en orina y/o sangre, ser detectable mediante métodos fácilmente disponibles y económicamente rentables para su uso en la práctica clínica, ser altamente predictivo de la lesión renal (alta sensibilidad y especificidad), que pueda proporcionar información sobre la localización de la lesión (si el daño es glomerular y/o tubular), que refleje la gravedad de la lesión e indique la lesión renal y/o procesos de reparación, así como, que pueda predecir la probabilidad de recuperación. Diversas investigaciones se han realizado en los últimos años buscando biomarcadores sensibles y específicos para su uso en distintas situaciones:

- Marcadores para el ***diagnóstico precoz de enfermedad renal***. Una de las principales ventajas del uso de biomarcadores renales más sensibles es el diagnóstico precoz (Yerramilli *et al.*, 2016) ya que se ha demostrado que mediante estos marcadores sensibles es posible identificar la lesión renal antes de que se haya documentado algún aumento de la creatinina y por tanto, dirigir la atención del profesional clínico hacia el daño antes de observarse la reducción medible de la TFG (Palm *et al.*, 2016). Podría resultar especialmente útil en la monitorización de los pacientes tras la administración de un fármaco nefrotóxico, donde un marcador de lesión renal en lugar de otro que indique disminución de función renal podría ser más valioso. En estos casos, se podría interrumpir el tratamiento en el instante en el que se detecta la presencia de lesión renal antes de que se haya desarrollado la pérdida de función renal obteniendo resultados más favorables.
- Marcadores para el ***cribado de pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda***. Los biomarcadores indicadores de lesión renal activa son probablemente más sensibles que aquellos que indican un descenso de la función y por tanto, se deberían emplear para examinar a los pacientes con alto riesgo de lesión renal. Además, se ha demostrado que la prevalencia de IRA en los perros hospitalizados es relativamente alta cuando se utilizan los criterios humanos (Thoen y Kerl, 2011). Tanto los criterios humanos como las directrices de IRIS se basan en los cambios de concentración sérica de creatinina subestimando probablemente la prevalencia de IRA en pacientes caninos y felinos hospitalizados. Por ello, el reconocimiento temprano de lesión renal en los hospitalizados podría permitir la identificación y eliminación de la posible causa así como establecer un tratamiento antes de que dicha lesión progrese hasta el fallo renal.
- ***Marcadores para localizar la lesión renal***: Se ha demostrado que la concentración de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) está aumentada en algunos perros con aparente enfermedad del tracto urinario inferior, pudiendo indicar la existencia de una afectación concurrente del tracto urinario superior (Segev *et al.*, 2013). Sin embargo, el aumento de la concentración de NGAL en orina también podría ser el resultado de una inflamación local del tracto urinario inferior y no necesariamente de un daño renal, debido a que la NGAL se origina también en los neutrófilos que se presentan en el proceso inflamatorio local (Decavele *et al.*, 2011) lo cual podría interferir en su uso como marcador para la distinción de infecciones altas y bajas.
- ***Marcadores de la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC)***. Aunque la insuficiencia renal aguda y la enfermedad renal crónica representan dos procesos distintos

de daño renal se ha sugerido que tal vez podrían no ser conceptos totalmente distintos, ya que están influenciados por varias condiciones similares y comparten factores de riesgo comunes además de afectarse mutuamente (el IRA es un factor de riesgo para la ERC y viceversa) (Cowgill *et al.*, 2016). La posibilidad de identificar marcadores de daño renal en perros y gatos con ERC podría ayudar en el diagnóstico de pacientes en estadio 1 de IRIS para su detección precoz y rápida intervención. A nivel de investigación, la existencia de un biomarcador de lesión activa más preciso podría contribuir a su vez, a la mejora de intervenciones terapéuticas ya que al monitorizarlo secuencialmente tras la aplicación de estas terapias, se podrían analizar sus efectos beneficiosos o perjudiciales a más corto plazo.

4.2. Nuevos biomarcadores de enfermedad renal

Muchos marcadores de función y lesión renal que se han investigado en medicina humana han sido también objeto de estudio en los últimos diez años en medicina veterinaria. La dimetilarginina sérica (SDMA), la Cistatina C, la proteína unida al Retinol (RBP), la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, la inosina sérica, la cistatina B (y otras cistatinas), la clusterina urinaria, Molécula-1 de Lesión renal (KIM-1), el factor trefoil 3, la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-7 (IGFBP7) y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa2 (TIMP-2) son algunos de los biomarcadores prometedores que se están investigando actualmente para su uso en el diagnóstico de enfermedad renal en el perro y el gato principalmente (Yerramilli *et al.*, 2016).

A continuación describiremos algunos de los biomarcadores que han tenido mayor aplicación en la medicina veterinaria, estando alguno de ellos disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la enfermedad renal de los animales de compañía en la práctica clínica.

4.2.1. Cistatina C

La cistatina C es una cisteína proteasa de bajo peso molecular (13 kDa) que se produce a un ritmo estable por todas las células nucleadas y se elimina por filtración glomerular atravesando la barrera glomerular libremente, con una escasa reabsorción en los túbulos proximales por endocitosis mediada por megalina (Abrahamson *et al.*, 1990; JACOBSSON, LIGNELID y BERGERHEIM, 1995; Tenstad *et al.*, 1996; Kaseda *et al.*, 2007). En medicina humana, la adición de cistatina C a las ecuaciones de TFG estimadas basadas en la creatinina mejora la precisión de las estimaciones (Björk, Bäck, *et al.*, 2018; Björk, Grubb, *et al.*, 2018). En los perros, la cistatina C en suero puede ser una alternativa al uso de la creatinina en suero para el cribado

de perros con una TFG disminuida debido a una insuficiencia renal crónica (Almy *et al.*, 2002), sin embargo, estudios como el de Pagitz y colaboradores, demostraron que la varianza biológica de la cistatina C y la creatinina en el suero de los perros es similar (Pagitz, Frommlet y Schwendenwein, 2007) de manera que no se recomendaría su uso sustitutivo. Años más tarde, se sugirió que la relación entre la cistatina C urinaria y la creatinina urinaria era un marcador prometedor para evaluar la función tubular renal (Monti *et al.*, 2012). En un estudio más profundo sobre el efecto de la raza, edad y sexo en gatos sobre este marcador no se observó ninguna diferencia significativa entre los jóvenes, adultos y geriátricos, ni en individuos esterilizados respecto a los que no lo estaban, ni entre razas puras (Ghys *et al.*, 2015).

En cuanto al rendimiento diagnóstico de la cistatina C resultó ser inferior al de la creatinina y la SDMA, ya que con un nivel de sensibilidad del 90%, la especificidad fue del 75%, 90% y 87% respectivamente, aunque puede proporcionar un valor adicional como complemento a la creatinina para el diagnóstico de la disminución de la TFG especialmente cuando la creatinina presenta falsos positivos o negativos. (Pelander *et al.*, 2019). Por otro lado, el ratio cistatina C respecto a la creatinina urinaria podría ser utilizado como un marcador de lesión renal en el perro. El grupo de investigadores dirigido por Sasaki descubrieron que la cistatina C urinaria era el índice más sensible de lesión renal en perros con lesión renal aguda inducida por gentamicina (Sasaki *et al.*, 2014). Sin embargo, en otro estudio en perros con leishmaniosis, las concentraciones de cistatina C en orina sólo aumentaron en las fases graves y etapas azotémicas de la ERC, lo que sugiere que la cistatina C en orina no permitiría identificar a los perros con enfermedad renal temprana (García-Martínez *et al.*, 2015). Los gatos con ERC, en cambio, mostraron una ratio cistatina C urinaria-creatinina urinaria significativamente mayor en comparación con los gatos sanos (Ghys *et al.*, 2014).

4.2.2. Proteína de unión al retinol (RBP)

La proteína de unión al retinol (RBP) es una proteína de bajo peso molecular (21 kDa), sintetizada por el hígado y que funciona como una proteína transportadora del retinol (vitamina A). En presencia del retinol en plasma, se forma el complejo RBP-retinol que a su vez, se une a la transtiretina impidiendo su paso a través de la barrera de filtración glomerular. En su ausencia, la RBP sufre un cambio conformacional que impide su unión con la transtiretina de manera que atraviesa la barrera de filtración glomerular y es reabsorbida en los túbulos proximales (Pressler, 2013). Por ello, varios estudios veterinarios han evaluado su posible utilidad como marcador temprano de la IRA.

En un estudio realizado sobre la nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X se pudo observar que el aumento urinario de RBP respecto a la creatinina estaba correlacionado con la TFG. Los valores de RBP siguieron aumentando con el progreso de la enfermedad mientras que otros biomarcadores alcanzaron el pico con una meseta posterior (Nabity *et al.*, 2012). También se ha evaluado como marcador en pacientes con piometra donde se descubrió que los valores estaban significativamente aumentados en comparación a controles sanos (Maddens *et al.*, 2011); durante un golpe de calor canino donde también aumentó incluso antes de que se documentara algún aumento de la creatinina (Segev *et al.*, 2015); en casos de pacientes con hiperadrenocorticismismo que no están bajo tratamiento (Smets *et al.*, 2012) o en gatos hipertiroideos (van Hoek, Lefebvre, *et al.*, 2009; van Hoek, Meyer, *et al.*, 2009). Además, el estudio realizado por el grupo de Kuleš concluye que el RBP entre otros marcadores posee claras ventajas para detectar daño renal producido por *Babesia canis* respecto a los marcadores convencionales debido a su detección precoz (Kuleš *et al.*, 2018). Por último, en perros con ERC en estadio IRIS 1 o 2 también se han detectado niveles de RBP sin proteinuria o con proteinuria próximo al límite (Chacar *et al.*, 2017).

4.2.3. Dimetilarginina simétrica (SDMA)

Cuando se describió por primera vez, Kakimoto y Akazawa observaron que a pesar de que el ADMA (dimetilarginina asimétrica) y el SDMA (dimetilarginina simétrica) son análogos del aminoácido L-arginina, no se demostró que la sobrecarga de esta última aumentara la eliminación de ninguno de los dos (Kakimoto y Akazawa, 1970). A día de hoy se sabe que estas moléculas se sintetizan por la metilación de la arginina contenida en proteínas intracelulares por acción de la enzima proteinarginina-metiltransferasa quien dona los grupos metílicos (Mangoni *et al.*, 2015; Nabity *et al.*, 2015).

Los riñones desempeñan un papel fundamental en la eliminación del ADMA mediante la excreción en la orina aunque también son importantes la metabolización por DDAH (dimetilarginina dimetilaminohidrolasa) y AGXT2 (alanina glyoxilato aminotransferasa 2) que se producen en el hígado (Caglar *et al.*, 2006). La SDMA, sin embargo, se elimina casi exclusivamente a través de la excreción renal, además de una pequeña parte que es metabolizada por la AGXT2 y destacando que no hay ninguna interacción con la DDAH que haya sido observada (Imagen 6).

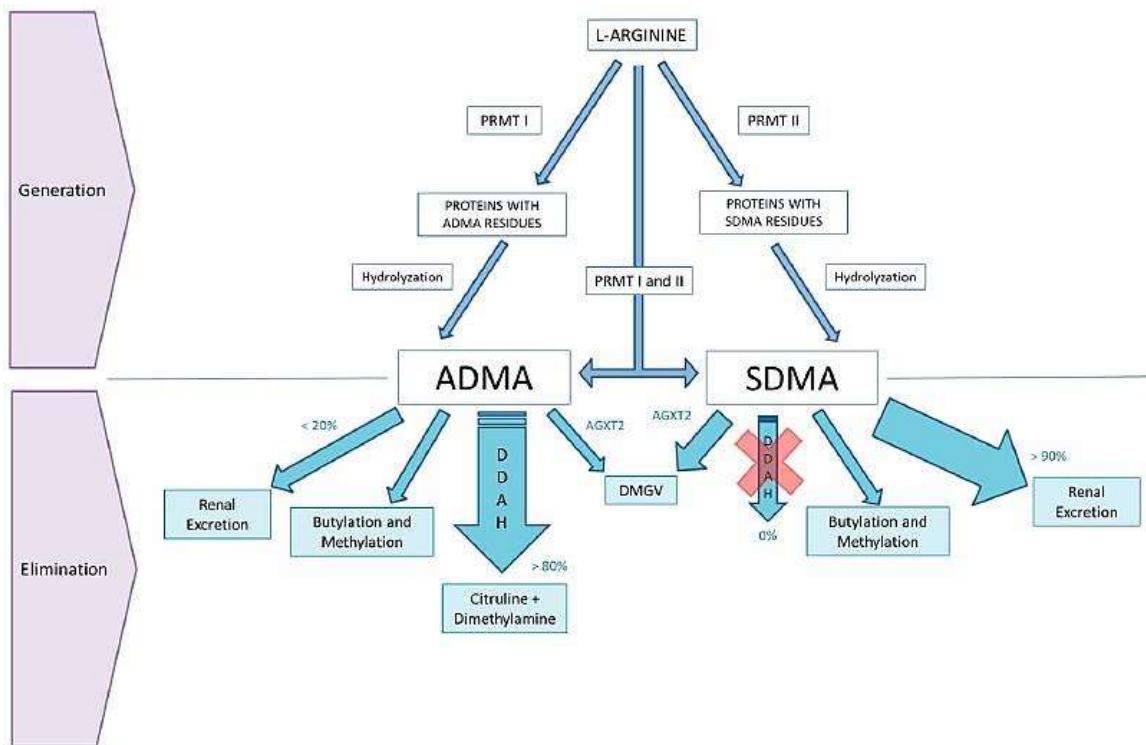


Imagen 6. Metabolismo de ADMA y SDMA (Oliva-Damaso *et al.*, 2019).

Al igual que la creatinina, la SDMA es un marcador de filtración, pero no está influida por la masa muscular y, por tanto, su rango de referencia es más uniforme (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli y Jewell, 2014; Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, Yu, *et al.*, 2014; Hall *et al.*, 2015). Como ya se ha dicho anteriormente, no se metaboliza por la DDAH y tiene una producción constante, por otro lado, al ser una molécula pequeña y tener carga positiva se filtra fácilmente por la membrana glomerular y no se reabsorbe en los túbulos, por ello, se excreta casi en su totalidad (90%) por la orina convirtiéndolo en una buena opción como marcador renal (Mangoni *et al.*, 2015). Los estudios en perros y gatos informaron de una detección más temprana de la ERC utilizando SDMA en comparación con la creatinina, ya que los valores de la SDMA superaban los valores de referencia con una disminución de aproximadamente un 40% de las nefronas funcionales mientras que la creatinina lo hacía con una pérdida del 75% (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli y Jewell, 2014; Mangoni *et al.*, 2015; Nabity *et al.*, 2015; Yerramilli *et al.*, 2016). Los valores de referencia de la SDMA que se han establecido para los perros y gatos adultos son de 1-14µg/dL (Relford, Robertson y Clements, 2016; Bilbrough *et al.*, 2018). En los cachorros de perro y gato; los valores de referencia de la SDMA pueden ser un poco más altos (1-15µg/dL) (Relford, Robertson y Clements, 2016). En el estudio de precisión diagnóstica de Pelander y colaboradores, el rendimiento general de la creatinina y la SDMA como marcadores de la disminución de la TFG resultó ser la misma. Para la subpoblación de perros donde la SDMA fue falsamente positiva o negativa, la creatinina y la cistatina C se consideraron

como un valioso complemento para la interpretación de la TFG. En este estudio, el único límite para una combinación óptima de sensibilidad y especificidad de la SDMA para la detección de una TFG disminuida fue 16 µg/dL. Si se prefiere una mayor sensibilidad, el corte de 14 µg/dL podría mantenerse, pero daría lugar a un mayor número de falsos positivos comparado con un corte de 16 µg/dL. (Pelander *et al.*, 2019). Adicionalmente, como es posible que se produzcan falsos negativos al comparar el resultado de una sola prueba de un individuo con los intervalos establecidos y para garantizar que no se debe a la variabilidad biológica, se recomienda realizar mediciones secuenciales (Kopke *et al.*, 2018). En otro estudio sobre gatos azotemicos y no azotemicos, la SDMA resultó ser un marcador fiable para identificar la disminución de la TFG, sin embargo, no se pudo confirmar la superioridad de la SDMA sobre la creatinina (Brans *et al.*, 2021). Otra de las principales ventajas de la SDMA es que no se ve influenciada por la masa muscular del individuo, por lo que el uso de este nuevo marcador es especialmente interesante en aquellos pacientes con ERC en estadios terminales que suelen presentar una gran pérdida de musculatura o en patologías como el hipertiroidismo felino, donde los pacientes tienen una baja condición corporal.

4.2.4. Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) ha sido uno de los biomarcadores más estudiados en medicina veterinaria (Cianciolo, Hokamp y Nabity, 2016; Hokamp *et al.*, 2016). Esta proteína de 25 kDa que fue descubierta originalmente en los gránulos de los neutrófilos, es liberada en respuesta a la infección bacteriana (Mårtensson, Martling y Bell, 2012). La NGAL urinaria es un marcador muy sensible de daño renal agudo en perros, pero su principal inconveniente es que su especificidad se ve afectada por la inflamación sistémica (Monari *et al.*, 2020). En un estudio prospectivo se observó que el ratio NGAL/creatinina urinarios (UNCR), es un marcador sensible y específico de la IRA. Por ello, podría ser empleado para examinar a los pacientes en riesgo de IRA o en el seguimiento de una fase temprana de la misma (IRA IRIS grado I) (Segev *et al.*, 2013), incluso en los casos de IRA isquémica canina (Cao *et al.*, 2020). En la IRA inducida experimentalmente, la UNCR precedió al aumento de la creatinina en aproximadamente 7 días (Palm *et al.*, 2016). Por otro lado, tanto la NGAL como la UNCR pueden considerarse marcadores útiles para predecir la progresión de la ERC en los gatos (Wang *et al.*, 2017). En un estudio sobre las distintas formas del NGAL y su utilidad en la especie felina se concluyó que la forma monomérica parece estar correlacionada con la lesión renal mientras que la forma dimérica está más implicada en procesos de piuria e infecciones del tracto urinario. Al contrario que en la especie humana y canina, se pudo observar el complejo NGAL/matriz metaloproteínasa-9 (MMP-9) en gatos aparentemente sanos (Wu *et al.*,

2019), este hecho amplía las líneas de investigación futuras hacia las distintas formas del NGAL y su significado. Asimismo, el estudio dirigido por Kongtasai concluye que el NGAL, tanto en suero como en orina, no es un biomarcador útil de la disfunción renal en los gatos hipertiroides (Kongtasai *et al.*, 2021).

4.2.5. Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23)

Cada vez son más frecuentes los estudios sobre los cambios en las concentraciones séricas de iones en los casos de progresión de la ERC (King *et al.*, 2007; Chakrabarti *et al.*, 2013; Nadkarni y Uribarri, 2014; Felsenfeld, Levine y Rodriguez, 2015; Finch, Syme y Elliott, 2018b). Aunque los mecanismos de homeostasis del fósforo no se conozcan por completo, se sabe que tanto el intestino, los huesos como las glándulas paratiroides están implicados (Rebecca F. Geddes *et al.*, 2013) además de la influencia de su ingesta en la dieta y su excreción renal (Schropp y Kovacic, 2007; Polzin, 2011; Nadkarni y Uribarri, 2014; Felsenfeld, Levine y Rodriguez, 2015). En un riñón sano, los iones de fosfato se filtran libremente en el glomérulo y cuando las concentraciones plasmáticas son inferiores a 3,1mg/dl todos son reabsorbidos de nuevo. En una etapa temprana de la enfermedad renal existe un equilibrio entre la absorción intestinal de fósforo y su excreción renal (Geddes, Elliott y Syme, 2013; R. F. Geddes *et al.*, 2013; Rebecca F. Geddes *et al.*, 2013; Felsenfeld, Levine y Rodriguez, 2015), según avanza la enfermedad, la cantidad de fósforo filtrado va descendiendo como consecuencia de la disminución de la TFG al igual que su reabsorción en el túbulo proximal. Por otro lado, un nivel elevado de Pi en plasma es un factor de riesgo por sí mismo que acelera el descenso de la función renal (King *et al.*, 2007; Voormolen *et al.*, 2007). Por lo tanto, los niveles de Pi en plasma pueden ser considerados también un marcador de la TFG (Barber y Elliott, 1998; Chakrabarti, Syme y Elliott, 2012; Chakrabarti *et al.*, 2013). Sin embargo, un estudio más reciente del grupo de *Sławuta*, concluye que las concentraciones séricas de Pi y del producto Ca x P no pueden ser utilizados como marcadores de progresión de la ERC en gatos, aunque sí podrían ser empleados como elementos adicionales para su diagnóstico en estadio IRIS IV, ya que se correlaciona con un mayor riesgo de muerte en estos pacientes (*Sławuta et al.*, 2019). La alteración de las concentraciones de este ion provoca la alteración de otro factor que se está estudiando como posible marcador, el factor de crecimiento de fibroblastos 23.

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) se libera en los osteocitos (Pereira *et al.*, 2009) y colabora en la regulación de los niveles de fósforo reduciendo su concentración en sangre mediante la limitación de su reabsorción en los túbulos. Para poder unirse a su receptor y tener sus efectos, el FGF23 requiere de un cofactor denominado α -Klotho (Urakawa *et al.*,

2006; Nakatani, Ohnishi y Shawkat Razzaque, 2009). Se cree que la expresión renal de α -Klotho se reduce en la ERC de forma que los efectos del FGF23 se limitan (Sakan *et al.*, 2014), aunque todavía no hay estudios publicados sobre la expresión de este cofactor en pacientes veterinarios con ERC que lo puedan confirmar. En gatos, este factor plasmático aumenta progresivamente en las primeras etapas de ERC antes de la aparición de azotemia manifiesta (Finch *et al.*, 2013) desde una concentración media de 354 pg/mL en la etapa 2 de IRIS hasta 1282 pg/mL en la etapa 3 y 33478 pg/mL en la etapa 4 de ERC (R. F. Geddes *et al.*, 2013). En perros con ERC también ocurre un aumento significativo de FGF23 respecto a los individuos sanos (Dittmer, Perera y Elder, 2017) pero es más predominante en los estadios IRIS 3 y 4, donde las concentraciones aumentan desde una media de 336 pg/mL en el estadio 2 de IRIS, hasta 2302 pg/mL en el estadio 3 y 7733 pg/mL en el estadio 4 de ERC (Harjes *et al.*, 2017). Asimismo, según el estudio dirigido por Rudinsky, el aumento de la concentración de FGF23 está asociado con un mayor riesgo de muerte prematura en perros que presentan ERC azotémica, así como, proteinuria, hiperfosfatemia, estadio IRIS avanzado de ERC y menor condición corporal (Rudinsky *et al.*, 2018). Por último, los gatos hiperfosfatémicos tienen concentraciones significativamente mayores de FGF23 respecto a los normofosfatémicos a pesar de estar en la misma gravedad y estadiaje de ERC. Además, la alimentación con dieta renal restringida en fosfatos se ha asociado a la reducción de los niveles de FGF23 plasmático en gatos con ERC estable, ya sean hiperfosfatémicos o normofosfatémicos (Finch *et al.*, 2013). En definitiva, el FGF23 también podría emplearse para monitorizar los efectos del tratamiento en gatos con ERC.

4.3. Aplicación práctica de los nuevos biomarcadores de enfermedad renal

Uno de los principales nuevos marcadores que más impacto ha tenido en el diagnóstico de la enfermedad renal en el perro y el gato y que está disponible en laboratorios de referencia para su uso en la práctica clínica ha sido la SDMA. De hecho, la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) ha añadido recientemente a la SDMA como marcador junto con la creatinina para mejorar la clasificación de los pacientes con ERC (Tabla 5) (Blood, Normal y Normal, 2019).

Tabla 5. Nueva clasificación del paciente renal en función de la concentración de la creatinina junto con la SDMA (IRIS, modified 2019)

Stage	Blood creatinine*		Comments
	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl	
	SDMA# $\mu\text{g/dl}$		
	Dogs	Cats	
1	<125	<140	Normal blood creatinine or normal or mild increase blood SDMA. Some other renal abnormality present (such as, inadequate urinary concentrating ability without identifiable non-renal cause (in cats not dogs), abnormal renal palpation or renal imaging findings, proteinuria of renal origin, abnormal renal biopsy results, increasing blood creatinine or SDMA concentrations in samples collected serially). Persistently elevated blood SDMA concentration (>14 $\mu\text{g/dl}$) may be used to diagnose early CKD
	<1.4	<1.6	
	<18	<18	
2	125 – 250	140 – 250	Normal or mildly increased creatinine, mild renal azotemia (lower end of the range lies within reference ranges for creatinine for many laboratories, but the insensitivity of creatinine concentration as a screening test means that patients with creatinine values close to the upper reference limit often have excretory failure). Mildly increased SDMA. Clinical signs usually mild or absent.
	1.4 – 2.8	1.6 – 2.8	
	18 - 35	18 - 25	
3	251 – 440	251 – 440	Moderate renal azotemia. Many extrarenal signs may be present, but their extent and severity may vary. If signs are absent, the case could be considered as early Stage 3, while presence of many or marked systemic signs might justify classification as late Stage 3.
	2.9 – 5.0	2.9 – 5.0	
	36 - 54	26 - 38	
4	>440	>440	Increasing risk of systemic clinical signs and uremic crises
	>5.0	>5.0	
	>54	>38	

La inclusión de la SDMA en la clasificación IRIS ha permitido aumentar la sensibilidad diagnóstica permitiendo detectar aquellos pacientes en estadios muy iniciales (IRIS I), donde no hay azotemia, es decir, la creatinina está en el rango de normalidad, tampoco tienen síntomas graves o tienen signos que pueden asociarse a enfermedad renal como la poliuria/polidipsia, densidades de la orina bajas, alteraciones en la imagen ecográfica de los riñones, etc. La SDMA en estos casos puede ayudarnos a confirmar el diagnóstico. Por otro lado, en los perros donde la masa muscular es escasa o por excesiva, puede alterar los niveles de creatinina, la SDMA nos ayuda a clasificarlos correctamente. Por ejemplo, en perros donde la SDMA es persistente por encima de >18 $\mu\text{g/dl}$ pero que presentan una creatinina que está por debajo de <1,4 mg/dl deben ser considerados y tratados como pacientes IRIS estadio 2. Cuando el paciente canino tiene la SDMA de forma persistente >35 $\mu\text{g/dl}$ con la creatinina

entre 1,4 y 2,8 mg/dl debe situarse en estadio 3, así como, si la SDMA persiste >54 µg/dl con la creatinina entre 2,9 y 5,0 mg/dl se considerará un estadio 4. En los gatos, se seguirá la misma pauta pero con los rangos de referencia correspondientes.

El hipertiroidismo es una de las endocrinopatías más comunes en el gato y suele coexistir con la enfermedad renal crónica en la población felina geriátrica. El diagnóstico preciso puede llegar a ser difícil en estos casos debido a que el estado hipermetabólico causado por el hipertiroidismo provoca un aumento de la TFG y una reducción de la masa muscular. Dicha pérdida disminuye la concentración de creatinina sérica y por tanto, puede permanecer dentro del rango normal de referencia en los casos donde los pacientes hipertiroides conviven con una enfermedad renal concurrente. La azotemia se observa en el 10% de los casos en el momento del diagnóstico y el 15-60% lo desarrollan después del tratamiento. En un estudio retrospectivo realizado por Szlosek y colaboradores se observó que en los gatos tratados de hipertiroidismo, tanto la creatinina sérica como la SDMA aumentaron en el periodo post-tratamiento indicando la resolución de la hiperfiltración y la reducción de la TFG aunque no lo hicieron de la misma manera. Después del incremento inicial tras comenzar el tratamiento, la SDMA se mantuvo estable mientras que la concentración de creatinina siguió aumentando durante un tiempo prolongado. Este hecho deja en evidencia la influencia que ejercen los factores extrarrenales como la masa muscular en la creatinina y apoya que la SDMA se ve menos afectada en gatos hipertiroides antes y después del tratamiento. No obstante, según nuevos estudios, se debe interpretar con mucha cautela el aumento leve de SDMA con la creatinina normal en los gatos hipertiroides, ya que exponen que la correlación entre la SDMA y TFG es menor que la creatinina con la TFG en pacientes tratados (Buresova *et al.*, 2019; Szlosek *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020). Es por ello, que la SDMA es de gran utilidad en patologías como ésta aunque se necesitan más estudios al respecto.

Por otro lado, la NGAL también puede diagnosticar precozmente la lesión renal aguda inducida por gentamicina y detectar antes la recuperación de esa lesión (Palm *et al.*, 2016) o ayudar en la diferenciación entre IRA y ERC (Steinbach *et al.*, 2014) ya que es un marcador disponible en los laboratorios de referencia.

El cuanto a la RBP y la Cistatina C están disponibles en algunos laboratorios de diagnóstico veterinario, pero la falta de valores de referencia estandarizados ha limitado de momento su empleo en la práctica clínica.

VI. CONCLUSIONES

Tras la elaboración del presente trabajo de revisión bibliográfica, donde se ha realizado un análisis de los nuevos biomarcadores para el diagnóstico de enfermedad renal en medicina veterinaria, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. Se han realizado numerosas investigaciones en los últimos años sobre un gran número de moléculas que podrían mostrar su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad renal en el perro y el gato, pero muy pocos han resultado ser de utilidad en la práctica clínica, debido a la dificultad en establecer valores de referencia y/o a la dificultad para su determinación en el laboratorio.
2. A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, no existe en la actualidad ningún marcador renal que reúna todas las características ideales, por lo que el diagnóstico de enfermedad renal requiere la valoración conjunta de todos los biomarcadores y pruebas diagnósticas disponibles.
3. El uso de nuevos biomarcadores como la SDMA o la NGAL ha mejorado la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la enfermedad renal del perro y del gato, permitiendo instaurar tratamientos nefroprotectores de forma más precoz y específica, lo que frena el progreso de la enfermedad renal y mejora la calidad de vida del paciente.
4. Se requieren un mayor número de investigaciones sobre los nuevos biomarcadores renales que han mostrado ser prometedores en el campo de la medicina de pequeños animales.

CONCLUSIONS

After the preparation of this literature review work, where an analysis of the new biomarkers for the diagnosis of kidney disease in veterinary medicine has been carried out, the following conclusions have been obtained:

1. Numerous investigations have been carried out in recent years on a large number of molecules that could be shown to be useful in the diagnosis of renal disease in the dog and cat, but very few have proved useful in clinical practice, due to the difficulty in establishing reference values and/or the difficulty in their determination in the laboratory.
2. Despite the great advances made in recent years, there is currently no single renal marker that meets all the ideal characteristics, so the diagnosis of kidney disease requires the joint assessment of all available biomarkers and diagnostic tests.

3. The use of new biomarkers such as SDMA or NGAL has improved the diagnostic sensitivity and specificity of renal disease in dogs and cats, allowing earlier and more specific nephroprotective treatments to be instituted, thus slowing the progression of renal disease and improving the patient's quality of life.

4. More research is needed on new renal biomarkers that have shown promise in the field of small animal medicine.

VII. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha permitido profundizar mis conocimientos acerca de los nuevos marcadores renales, enfocándome en aquellos que han demostrado tener la capacidad de poder detectar la enfermedad renal de forma precoz en la clínica de pequeños animales.

Quiero agradecer a mi tutora, Laura Navarro Combalía, su comprensión y ayuda en un momento tan delicado y especial de mi vida. Asimismo, dar las gracias a mi familia, pareja y compañeros de profesión, quienes me han brindado un apoyo incondicional durante estos meses tan duros.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Abrahamson, M. *et al.* (1990) «Structure and expression of the human cystatin C gene», *Biochemical Journal*, 268(2). doi: 10.1042/bj2680287.

Almy, F. S. *et al.* (2002) «Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb01605.x.

Barber, P. J. y Elliott, J. (1998) «Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995», *Journal of Small Animal Practice*, 39(3). doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03613.x.

Bartges, J. and Polzin, D. (2013). «Nefrología y urología de pequeños animales». Buenos Aires (Argentina): Inter-Médica.

Bartges, J. W. (2012) «Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.008.

Bartlett, P. C. *et al.* (2010) «Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease», *Veterinary Medicine International*, 2010. doi: 10.4061/2010/957570.

Bexfield, N. H. *et al.* (2008) «Glomerular Filtration Rate Estimated by 3-Sample Plasma Clearance of Iohexol in 118 Healthy Dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, pp. 66-73.

Bilbrough, G. *et al.* (2018) «IDEXX Catalyst SDMA Test for in-house measurement of SDMA concentration in serum from dogs and cats», *Idexx.Eu*.

Björk, J., Grubb, A., *et al.* (2018) «Comparison of glomerular filtration rate estimating equations derived from creatinine and cystatin C: Validation in the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik elderly cohort», *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(8). doi: 10.1093/ndt/gfx272.

Björk, J., Bäck, S. E., *et al.* (2018) «GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: A European multicenter analysis in older adults», *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(3). doi: 10.1515/cclm-2017-0563.

Blood, S., Normal, C. y Normal, C. K. D. (2019) «IRIS Staging of CKD (modified 2019)», (10213173), pp. 1-5.

Bradley, R. *et al.* (2019) «Predicting early risk of chronic kidney disease in cats using routine clinical laboratory tests and machine learning», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6). doi: 10.1111/jvim.15623.

Brans, M. *et al.* (2021) «Plasma symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations and glomerular filtration rate in cats with normal and decreased renal function», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1). doi: 10.1111/jvim.15975.

Braun, J. P. y Lefebvre, H. P. (2008) «Kidney Function and Damage», en *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. doi: 10.1016/B978-0-12-370491-7.00016-7.

Braun, J. P., Lefebvre, H. P. y Watson, A. D. J. (2003) «Creatinine in the Dog: A Review», *Veterinary Clinical Pathology*. American Society for Veterinary Clinical Pathology, pp. 162-179. doi: 10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x.

Brown, S. A. *et al.* (1990) «Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog», *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*, 258(3 27-3). doi: 10.1152/ajprenal.1990.258.3.f495.

Brown, S. A. y Brown, C. A. (1995) «Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats», *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 269(5 38-5). doi: 10.1152/ajpregu.1995.269.5.r1002.

Buresova, E. *et al.* (2019) «Assessment of symmetric dimethylarginine as a biomarker of renal function in hyperthyroid cats treated with radioiodine», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp. 516-522. doi: 10.1111/jvim.15407.

Caglar, K. *et al.* (2006) «ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease», *Kidney International*, 70(4). doi: 10.1038/sj.ki.5001632.

Cao, J. *et al.* (2020) «Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for canine renal ischemia-reperfusion injury», *Annals of Translational Medicine*, 8(22). doi: 10.21037/atm-20-6314.

Carmines, P. K. *et al.* (1987) «Effects of preglomerular and postglomerular vascular resistance alterations on filtration fraction», *Kidney International*, 31(SUPPL. 20).

Chacar, F. *et al.* (2017) «Urinary Tamm-Horsfall protein, albumin, vitamin D-binding protein, and retinol-binding protein as early biomarkers of chronic kidney disease in dogs», *Physiological Reports*, 5(11). doi: 10.14814/phy2.13262.

Chakrabarti, S. *et al.* (2013) «Histomorphometry of Feline Chronic Kidney Disease and Correlation With Markers of Renal Dysfunction», *Veterinary Pathology*, 50(1). doi: 10.1177/0300985812453176.

Chakrabarti, S., Syme, H. M. y Elliott, J. (2012) «Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2). doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00874.x.

Chen, H. *et al.* (2020) «Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome», *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.15808.

Cianciolo, R., Hokamp, J. y Nabity, M. (2016) «Advances in the evaluation of canine renal disease», *Veterinary Journal*. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.04.012.

Collignon, C. M. *et al.* (2012) «Comparison of pharmacokinetic variables for creatinine and iohexol in dogs with various degrees of renal function», *American Journal of Veterinary Research*, 73(11), pp. 1841-1847. doi: 10.2460/ajvr.73.11.1841.

Cortadellas, O., 2010. *Manual de nefrología y urología canina y felina*. Zaragoza: Servet editorial - Grupo Asís Biomedica S.L., pp.161-177.

Cortadellas, O. y Fernández del Palacio, M. (2012) «Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato.», *Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA, Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales*, 32(4), pp. 215-223.

Cowgill, L. D. *et al.* (1998) «Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure», *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(4).

Cowgill, L. D. *et al.* (2016) «Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.001.

Decavele, A. S. C. *et al.* (2011) «Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia», *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(6). doi: 10.1515/CCLM.2011.156.

DiBartola, S.P. (2000). «Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease». In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, edited by S.J. Ettinger and E. Feldman. Philadelphia: Saunders, pp. 1600-1614.

Dittmer, K. E., Perera, K. C. y Elder, P. A. (2017) «Serum fibroblast growth factor 23 concentrations in dogs with chronic kidney disease», *Research in Veterinary Science*, 114. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.06.013.

Eisenbrandt, D.L. and R.D. Phemister (1979). «Postnatal development of the canine kidney: quantitative and qualitative morphology». *Am J Anat* 154 (2): 179-193.

Evans, H. E. (1993). «Miller's anatomy of the dog». 3rd edition. Philadelphia, PA: WB

Saunders.

Felsenfeld, A. J., Levine, B. S. y Rodriguez, M. (2015) «Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease», *Seminars in Dialysis*, 28(6). doi: 10.1111/sdi.12411.

Finch, N. C. *et al.* (2013) «Fibroblast growth factor 23 (fgf-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (ckd) and in healthy geriatric cats», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2). doi: 10.1111/jvim.12036.

Finch, N. C., Syme, H. M. y Elliott, J. (2018a) «Development of an estimated glomerular filtration rate formula in cats», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6). doi: 10.1111/jvim.15325.

Finch, N. C., Syme, H. M. y Elliott, J. (2018b) «Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats», *Journal of Feline Medicine and Surgery*. doi: 10.1177/1098612X18757591.

Finco, D.R. and J.R. Duncan (1972). «Relationship of glomerular number and diameter to body size of the dog». *Am J Vet Res* 33 (12): 2447-2450

García-Martínez, J. D. *et al.* (2015) «Urinary ferritin and cystatin C concentrations at different stages of kidney disease in leishmaniotic dogs», *Research in Veterinary Science*, 99. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.01.002.

Geddes, R. F. *et al.* (2013) «Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2). doi: 10.1111/jvim.12044.

Geddes, Rebecca F. *et al.* (2013) «The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. doi: 10.1111/vec.12032.

Geddes, R. F., Elliott, J. y Syme, H. M. (2013) «The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6). doi: 10.1111/jvim.12187.

Ghys, L. F. E. *et al.* (2014) «Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine», *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2). doi: 10.1111/vcp.12144.

Ghys, L. F. E. *et al.* (2015) «Biological validation of feline serum cystatin C: The effect of breed, age and sex and establishment of a reference interval», *Veterinary Journal*, 204(2). doi: 10.1016/j.tvjl.2015.02.018.

Grauer, G. F. (2011) «Proteinuria: Measurement and Interpretation», *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(3). doi: 10.1053/j.tcam.2011.04.002.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M. y Jewell, D. E. (2014) «Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), pp. 1676-1683. doi: 10.1111/jvim.12445.

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., *et al.* (2014) «Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-

carnitine, and medium-chain triglycerides», *Veterinary Journal*, 202(3). doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.021.

Hall, J. A. *et al.* (2015) «Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3). doi: 10.1111/jvim.12607.

Hall, J. A. *et al.* (2016) «Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3). doi: 10.1111/jvim.13942.

Harison, E. *et al.* (2012) «Acute Azotemia as a Predictor of Mortality in Dogs and Cats», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5). doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00985.x.

Harjes, L. M. *et al.* (2017) «Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3). doi: 10.1111/jvim.14707.

van Hoek, I., Meyer, E., *et al.* (2009) «Retinol-binding protein in serum and urine of hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5). doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0364.x.

van Hoek, I., Lefebvre, H. P., *et al.* (2009) «Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine», *Domestic Animal Endocrinology*, 36(1). doi: 10.1016/j.domaniend.2008.10.001.

Hokamp, J. A. *et al.* (2016) «Correlation of Urine and Serum Biomarkers with Renal Damage and Survival in Dogs with Naturally Occurring Proteinuric Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2). doi: 10.1111/jvim.13832.

Hokamp, J. A. y Nabity, M. B. (2016) «Renal biomarkers in domestic species», *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), pp. 28-56. doi: 10.1111/vcp.12333.

Horster, M., *et al.* (1971). «Intracortical distribution of number and volume of glomeruli during postnatal maturation in the dog». *J Chin Invest* 50 (4): 796-800

Jacob, F. *et al.* (2005) «Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure», *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(3). doi: 10.2460/javma.2005.226.393.

JACOBSSON, B., LIGNELID, H. y BERGERHEIM, U. S. R. (1995) «Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas», *Histopathology*, 26(6). doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00275.x.

Jepson, R. E. *et al.* (2007) «Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3). doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[402:EOCOSB]2.0.CO;2.

Kakimoto, Y. y Akazawa, S. (1970) «Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine.», *Journal of Biological Chemistry*, 245(21). doi: 10.1016/S0021-9258(18)62716-4.

Kaseda, R. *et al.* (2007) «Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells», *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 357(4). doi: 10.1016/j.bbrc.2007.04.072.

King, J. N. *et al.* (2007) «Prognostic factors in cats with chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5). doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[906:PFICWC]2.0.CO;2.

Kongtasai, T. *et al.* (2021) «Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism», *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.16074.

Kopke, M. A. *et al.* (2018) «Variability of Symmetric Dimethylarginine in Apparently Healthy Dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2). doi: 10.1111/jvim.15050.

Kuleš, J. *et al.* (2018) «Glomerular and tubular kidney damage markers in canine babesiosis caused by *Babesia canis*», *Ticks and Tick-borne Diseases*, 9(6). doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.07.012.

Kunkel, P.A. (1930). «The number and size of glomeruli in the kidney of several mammals». *Bull Johns Hopkins Hosp* 47: 285-291

Lee, Y. J. *et al.* (2011) «Prognosis of acute kidney injury in dogs using RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal failure)-like criteria», *Veterinary Record*, 168(10). doi: 10.1136/vr.c6234.

Lee, Y. J. *et al.* (2012) «Prognostic Factors and a Prognostic Index for Cats with Acute Kidney Injury», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3). doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00920.x.

Lees, G. E. *et al.* (2005) «Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal)», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3). doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02713.x.

Levey, A. S., Inker, L. A. y Coresh, J. (2014) «GFR estimation: From physiology to public health», *American Journal of Kidney Diseases*. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006.

Maddens, B. *et al.* (2011) «Evaluation of Kidney Injury in Dogs with Pyometra Based on Proteinuria, Renal Histomorphology, and Urinary Biomarkers», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5). doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0772.x.

Mangoni, A. A. *et al.* (2015) «Methylated Arginines as Biomarkers in Renal Disease», en *Biomarkers in Kidney Disease*. doi: 10.1007/978-94-007-7743-9_19-1.

Marques-Sampaio, B. P. S. *et al.* (2007) «Dog kidney: Anatomical relationships between intrarenal arteries and kidney collecting system», *Anatomical Record*, 290(8). doi: 10.1002/ar.20567.

Mårtensson, J., Martling, C. R. y Bell, M. (2012) «Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: Clinical applicability», *British Journal of Anaesthesia*. doi: 10.1093/bja/aes357.

Megahed, A. A., Grünberg, W. y Constable, P. D. (2019) «Clinical utility of urine specific gravity, electrical conductivity, and color as on-farm methods for evaluating urine concentration in dairy cattle», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3). doi: 10.1111/jvim.15502.

Miyagawa, Y., Takemura, N. y Hirose, H. (2010) «Assessments of factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats», *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(9), pp. 1129-1136. doi: 10.1292/jvms.09-0443.

Mizutani, H. *et al.* (2006) «Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5). doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1074:EOTCEO]2.0.CO;2.

Monari, E. *et al.* (2020) «Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to diagnose and characterize acute kidney injury in dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), pp. 176-185. doi: 10.1111/jvim.15645.

Monti, P. *et al.* (2012) «Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function», *Journal of Small Animal Practice*, 53(5). doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01198.x.

Mugford, A., Li, R. y Humm, K. (2013) «Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis», *In Practice*, 35(5). doi: 10.1136/inp.f2868.

Nabity, M. B. *et al.* (2012) «Urinary Biomarkers of Renal Disease in Dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2). doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00891.x.

Nabity, M. B. *et al.* (2015) «Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), pp. 1036-1044. doi: 10.1111/jvim.12835.

Nabity, M. B. (2018) «Traditional Renal Biomarkers and New Approaches to Diagnostics», *Toxicologic Pathology*, 46(8), pp. 999-1001. doi: 10.1177/0192623318800709.

Nadkarni, G. N. y Uribarri, J. (2014) «Phosphorus and the kidney: What is known and what is needed», *Advances in Nutrition*, 5(1). doi: 10.3945/an.113.004655.

Nakatani, T., Ohnishi, M. y Shawkat Razzaque, M. (2009) « Inactivation of klotho function induces hyperphosphatemia even in presence of high serum fibroblast growth factor 23 levels in a genetically engineered hypophosphatemic (Hyp) mouse model », *The FASEB Journal*, 23(11). doi: 10.1096/fj.08-123992.

Nickel, R., *et al.* (1973). «Urinary organs. In: The Viscera of the Domestic Mammals». Berlin; New York: Springer.

Oliva-Damaso, E. *et al.* (2019) «Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: A clinical approach», *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15). doi: 10.3390/ijms20153668.

Osborne, C., *et al.* (1972). «Applied anatomy of the urinary system». In: Canine and Feline Urology. Philadelphia, PA: WB Saunders.

Pagitz, M., Frommlet, F. y Schwendenwein, I. (2007) «Evaluation of biological variance of cystatin c in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5). doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[936:EOBVOC]2.0.CO;2.

Palm, C. A. *et al.* (2016) «Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Marker for Identification of Acute Kidney Injury and Recovery in Dogs with Gentamicin-induced

Nephrotoxicity», *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.13819.

Passos, M. T. *et al.* (2015) «Iohexol clearance for determination of glomerular filtration rate in rats induced to acute renal failure», *PLoS ONE*, 10(4). doi: 10.1371/journal.pone.0123753.

Pelander, L. *et al.* (2019) «Comparison of the diagnostic value of symmetric dimethylarginine, cystatin C, and creatinine for detection of decreased glomerular filtration rate in dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp. 630-639. doi: 10.1111/jvim.15445.

Pereira, R. C. *et al.* (2009) «Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease», *Bone*, 45(6). doi: 10.1016/j.bone.2009.08.008.

Polzin, D. J. (2011) «Chronic Kidney Disease in Small Animals», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(1), pp. 15-30. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.09.004.

Pressler, B. M. (2013) «Clinical Approach to Advanced Renal Function Testing in Dogs and Cats», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(6), pp. 1193-1208. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.07.011.

Relford, R., Robertson, J. y Clements, C. (2016) «Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. W.B. Saunders, pp. 941-960. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.010.

Reppas, G. y Foster, S. F. (2016) «Practical urinalysis in the cat: 1: Urine macroscopic examination 'tips and traps'», *Journal of Feline Medicine and Surgery*. doi: 10.1177/1098612X16631228.

Rishniw, M. y Bicalho, R. (2015) «Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation», *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(4). doi: 10.1177/1098612X14541263.

Ross, L. (2011) «Acute Kidney Injury in Dogs and Cats», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.09.003.

RUBINI, M. E. y WOLF, A. V. (1957) «Refractometric determination of total solids and water of serum and urine.», *The Journal of biological chemistry*, 225(2). doi: 10.1016/s0021-9258(18)64885-9.

Rudinsky, A. J. *et al.* (2018) «Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6). doi: 10.1111/jvim.15322.

Sakan, H. *et al.* (2014) «Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism», *PLoS ONE*, 9(1). doi: 10.1371/journal.pone.0086301.

Sasaki, A. *et al.* (2014) «Comparison of Renal Biomarkers with Glomerular Filtration Rate in Susceptibility to the Detection of Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in Dogs», *Journal of Comparative Pathology*, 151(2-3). doi: 10.1016/j.jcpa.2014.06.001.

Schropp, D. M. y Kovacic, J. (2007) «Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients», *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(2). doi: 10.1111/j.1476-4431.2006.00217.x.

Segev, G. *et al.* (2013) «Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6). doi: 10.1111/jvim.12180.

Segev, G. *et al.* (2015) «Characterization of kidney damage using several renal biomarkers in dogs with naturally occurring heatstroke», *Veterinary Journal*, 206(2). doi: 10.1016/j.tvjl.2015.07.004.

Sławuta, P. *et al.* (2019) «An attempt to use the serum concentration of the phosphate (Pi) and the Ca x P product as markers of the progression of chronic kidney disease in cats», *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 22(4), pp. 647-652. doi: 10.24425/pjvs.2019.129976.

Smets, P. M. Y. *et al.* (2012) «Long-Term Follow-Up of Renal Function in Dogs after Treatment for ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3). doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x.

Steinbach, S. *et al.* (2014) «Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2). doi: 10.1111/jvim.12282.

Szlosek, D. *et al.* (2020) «A retrospective evaluation of the relationship between symmetric dimethylarginine, creatinine and body weight in hyperthyroid cats», *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0227964.

Tenstad, O. *et al.* (1996) «Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat», *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 56(5). doi: 10.3109/00365519609088795.

The International Renal Interest Society (2016). The International Renal Interest Society. Disponible en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/> [Consultado 17-06-2021].

The International Renal Interest Society (2019). The International Renal Interest Society. Disponible en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/> [Consultado 17-06-2021].

Tohen, M. E. y Kerl, M. E. (2011) «Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system», *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(6). doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00689.x.

Urakawa, I. *et al.* (2006) «Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23», *Nature*, 444(7120). doi: 10.1038/nature05315.

Voormolen, N. *et al.* (2007) «High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients», *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(10). doi: 10.1093/ndt/gfm286.

Wang, I. C. *et al.* (2017) «Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1). doi: 10.1111/jvim.14628.

Wu, P. H. *et al.* (2019) «Identification of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin molecular forms and their association with different urinary diseases in cats», *BMC Veterinary Research*, 15(1). doi: 10.1186/s12917-019-2048-9.

Yerramilli, Murthy *et al.* (2016) «Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate

Diagnostics», *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.011.

Yu, L. *et al.* (2020) «Assessment of serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in hyperthyroid cats before and after a fixed dose of orally administered radioiodine», *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4). doi: 10.1111/jvim.15831.