



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Evaluación de la utilidad clínica del marcador SDMA (dimetil arginina simétrica) en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica en perros

Evaluation of clinical utility of SDMA in the diagnosis of the chronic kidney disease in dogs

Autor/es:

Diego Lengua Lengua

Director/es:

Laura Navarro Combalía

Facultad de Veterinaria

2017

## Índice

1) Resumen .....	3
2) Introducción.....	5
a) La enfermedad renal crónica (ERC) en el perro.....	5
i) Importancia actual de la ERC .....	5
ii) Definición de ERC.....	5
iii) Etiopatogenia .....	5
iv) Signos y hallazgos clínicos.....	6
v) Pruebas diagnósticas para evaluar la función renal.....	7
vi) Estadaje de la ERC.....	11
vi) Manejo y tratamiento de la ERC .....	13
b) Novedades en el diagnóstico de la ERC en el perro .....	14
i) Nuevos marcadores investigados .....	14
ii) SDMA .....	15
3) Justificación y objetivos .....	18
4) Material y métodos .....	19
a) Población de estudio .....	19
b) Toma y procesado de muestras .....	19
c) Análisis estadístico .....	20
5) Resultados y discusión .....	21
6) Conclusiones.....	24
7) Valoración personal.....	25
8) Bibliografía.....	26
9) Anexo.....	29

## 1) Resumen

La dimetilarginina simétrica (SDMA) ha sido propuesta recientemente como un buen marcador indirecto de la tasa de filtración glomerular en perros. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sobre éste y otros marcadores de enfermedad renal y valorar su utilidad clínica en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro comparándola con los marcadores tradicionales. El estudio se realizó en 13 perros con signos clínicos o hallazgos biopatológicos compatibles con ERC que acudieron al servicio de Nefrología y Urología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. El 85% de los perros incluidos fue diagnosticado de ERC. Solo en dos animales los signos clínicos fueron atribuidos a otras enfermedades, de los cuales ninguno tuvo la SDMA alta. Todos los perros azotémicos tuvieron las concentraciones de SDMA ( $\bar{X}$ =24,5  $\mu\text{g/dl}$ ) por encima del nivel de referencia ( $\geq 14\mu\text{g/dl}$ ). Dos de los perros sin azotemia tuvieron la SDMA elevada, siendo clasificados como IRIS I. El análisis estadístico mostró correlación significativa entre la SDMA y la creatinina ( $r=0,794$ ;  $p=0,006$ ), la SDMA y el fósforo ( $r=0,705$ ;  $p=0,015$ ), la creatinina y el fósforo ( $r=0,636$ ;  $p=0,0276$ ), la creatinina y la urea ( $r=0,751$ ;  $p=0,009$ ). Estadísticamente no se demostró influencia de los factores propios del individuo como sexo, edad o peso sobre los marcadores estudiados aunque en los casos en los que se hizo seguimiento, se observó que la creatinina estaba influenciada por el peso, mientras que la SDMA no.

Los resultados muestran que la SDMA pareció ser más sensible, precoz y específica que la creatinina en el diagnóstico de la ERC en el perro, por lo que su uso podría mejorar el tratamiento y esperanza de vida de estos pacientes. Además, refleja también la importancia de emplear todas las pruebas diagnósticas disponibles debido al carácter dinámico de la ERC.

## Abstract

Symmetric dimethylarginine (SDMA) has recently been proposed as a good indirect biomarker of glomerular filtration rate in dogs. The objective of this study was make a review of the diagnosis of canine chronic kidney disease (CKD) and assess the clinical utility of SDMA and comparing it with other traditional biomarkers. The study was performed with 13 dogs with clinical signs or biopathological findings compatible with CKD which arrived at service of Nephrology and Urology of Veterinary Hospital of Zaragoza University. 85% dogs of this study was diagnosed of CKD. Only in two dogs the clinical signs was attributed to other disease. All azotemic dogs had concentration of SDMA above the reference level ( $\bar{X}$ =24,5  $\mu\text{g/dl}$ ; reference level  $\leq 14\mu\text{g/dl}$ ). None of the dogs which was diagnosed with other disease had the SDMA concentration above the reference level. Two of the dogs with CKD had the SDMA concentration higher than the reference level but urea and creatinine was in the reference range, being staged as a IRIS I. The statistical analysis showed significant correlation between SDMA and creatinine ( $r=0,794$ ;  $p=0,006$ ), SDMA and phosphorus ( $r=0,705$ ;  $p=0,015$ ), creatinine and phosphorus ( $r=0,636$ ;  $p=0,0276$ ) and creatinine and urea ( $r=0,751$ ;  $p=0,009$ ). Statistically, none of the biomarkers were influenced by individual factors like age, sex or weight. However, in two cases in which a monitoring of the progression of this disease was performed, we can observed that creatinine, but not SDMA, was influenced by the body weight variations. The results of this study show that SDMA seemed to be more sensitive and specific than traditional biomarkers in the diagnosis of dogs with CKD, consequently, SDMA could improve the therapeutic management and the life expectancy of this patients. In addition, also is revealed the importance of using all the available diagnostic tests due to the dynamic character of CKD.

## 2) Introducción

### a) La enfermedad renal crónica (ERC) en el perro

#### i) Importancia actual de la ERC

La enfermedad renal crónica (ERC) es un motivo frecuente de consulta en la clínica veterinaria, siendo la patología renal más prevalente, presentándose con una tasa en la especie canina entre el 1,5% hasta el 10% en pacientes geriátricos de más de 10 años<sup>5</sup>. Además de la edad, existen numerosos factores predisponentes como puede ser la existencia de enfermedades infecciosas como la leishmaniasis, erlichiosis, dirofilarosis, etc., que hace que en las áreas endémicas la prevalencia de la ERC se dispare. Por todo ello, es importante conocer bien las características de la enfermedad para poder actuar correctamente cuando se presente un caso.

#### ii) Definición de ERC

Las principales funciones del riñón son filtrar la sangre eliminando productos de desecho y mantener el equilibrio hidroelectrolítico del organismo a través de la formación de la orina. La pérdida o alteración de estas funciones se denomina fallo renal, que puede ser agudo o crónico. Cuando los riñones tienen algún daño en su estructura se denomina enfermedad renal, que puede estar o no asociado a un fallo renal.

Así pues, la enfermedad renal crónica se define como la situación en la cual durante 2 o 3 meses hay o bien una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) mayor del 50% o bien se evidencia una lesión renal mediante biopsia, visualización directa, técnicas de imagen o pruebas laboratoriales.

#### iii) Etiopatogenia

La unidad funcional básica del riñón es la nefrona. Las nefronas son unidades independientes las unas de las otras que se encargan de realizar el filtrado a través del glomérulo y absorber y/o reabsorber sustancias en los túbulos. Las nefronas se forman durante la embriogénesis a partir del mesonefros intermedio aproximadamente en el primer mes de gestación y durante toda la vida del animal el número de estas no podrán aumentar debido a que no tienen capacidad de regeneración<sup>26</sup>. Cuando se produce un daño renal y el número de nefronas disminuye por uno u otro motivo el riñón compensa la pérdida de tasa de filtración glomerular aumentando la tasa filtración individual de las nefronas que no se han dañado formándose las denominadas

“supernefronas”. Esto se produce mediante el aumento del eje renina-angiotensina-aldosterona que provoca hipertensión y a nivel del glomérulo una vasoconstricción de la arteriola eferente, lo que genera un aumento de la presión intraglomerular, aumentando el filtrado.

Además, la angiotensina II induce la síntesis de factores de crecimiento como el TGF-beta que inhibe la degradación de la matriz extraglomerular y promueve la síntesis de proteínas fibróticas. Todo esto va a traducirse histológicamente en la aparición de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial.

El aumento de presión intraglomerular además provoca daños en la membrana de filtración glomerular haciendo que pasen mayor cantidad de proteínas a través del glomérulo y que con el tiempo las proteínas del filtrado sean de mayor tamaño. Estas proteínas plasmáticas en el glomérulo pueden acumularse y estimular la proliferación celular mesangial aumentando la matriz. Además, excesivas cantidades de proteína en el filtrado glomerular pueden ser tóxicas para las células epiteliales de los túbulos renales <sup>9</sup>.

Debido a que la glomeruloesclerosis es una lesión irreversible y el tejido renal no tiene capacidad de regeneración el proceso será irreversible además de progresivo debido a que la presión intraglomerular va aumentando a medida que el cuadro avanza y las proteínas filtradas perpetúan la lesión renal.

La pérdida de las nefronas conlleva pues a una pérdida de la capacidad de los riñones para realizar sus funciones normales, esto conduce a que el animal tenga problemas para mantener la composición del líquido extracelular, tenga alterada la excreción y reabsorción de sustancias, la activación de vitamina D y también la síntesis de eritropoyetina, produciéndose las alteraciones clínicas y hallazgos biopatológicos que caracterizan la enfermedad renal crónica.

#### iv) Signos y hallazgos clínicos

La enfermedad renal crónica provoca una gran variedad de síntomas que no siempre van a estar presentes en el mismo paciente. La primera función que se pierde es la capacidad de concentrar la orina, lo que conduce a la aparición de poliuria/polidipsia. Esto hace que el paciente tienda a la deshidratación y a que se produzcan alteraciones electrolíticas, especialmente la hipopotasemia.

En la exploración física de los animales se puede observar una condición corporal pobre acompañada de un historial de pérdida de peso. La palpación abdominal revela riñones disminuidos de tamaño e irregulares, aunque en algunas causas como podría ser linfosarcoma renal podrían estar aumentados de tamaño.

La disminución de la tasa de filtración glomerular puede provocar un aumento de toxinas urémicas en sangre, que serán responsables del cuadro urémico caracterizado por la presencia de úlceras orales, estomatitis, halitosis, diarrea, náuseas y vómitos. Los vómitos también pueden ser debidos a la gastritis secundaria debida a una mayor producción de ácido gástrico consecuencia de la hipergastrinemia que aparece cuando disminuye el aclaramiento plasmático de la gastrina.

La uremia además de provocar síntomas gastrointestinales puede ser responsable de alteraciones neurológicas. La encefalopatía urémica cursa con síntomas como letargia, estupor, ataxia, temblores, desorientación y coma.

El estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona provoca una hipertensión arterial que puede manifestarse de diversas maneras en el animal. Los órganos más sensibles a la subida de la presión arterial son el corazón, el cerebro y el ojo. Los signos clínicos que se pueden observar en un paciente con hipertensión son variables, frecuentemente aparecen lesiones oculares (hifema o desprendimientos de retina) e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La incapacidad del glomérulo para retener las proteínas se traducirá en hipoproteinemia, pudiendo conducir a un síndrome nefrótico, caracterizado por hipoalbuminemia, proteinuria, hiperlipemia y edema intersticial o extravasación de líquidos como la ascitis o el hidrotórax.

En pacientes en estadios avanzados de ERC se puede observar problemas óseos como osteodistrofia, dolor óseo o retraso en el crecimiento debido al hiperparatiroidismo renal secundario.

En la hematología se puede encontrar anemia normocítica y normocrómica no regenerativa debido al déficit de eritropoyetina y alteraciones en la serie blanca dependiendo de la causa que haya provocado la ERC (linfoma, enfermedades infecciosas, etc.).

En cuanto a la bioquímica sanguínea, además de los marcadores renales que se explicarán posteriormente, podemos encontrar frecuentemente aumentado el fosforo debido a un menor aclaramiento plasmático de este por el riñón. La amilasa y la lipasa también pueden estar aumentadas por el motivo anterior. La hiperfosfatemia puede desencadenar en hiperparatiroidismo renal secundario, también podemos ver alteraciones en el calcio sérico (generalmente hipocalcemia) e hipopotasemia.

#### v) Pruebas diagnósticas para evaluar la función renal

La prueba diagnóstica más sensible y específica para evidenciar la existencia de una enfermedad renal crónica, atendiendo a su definición, es la que nos permite demostrar una disminución de la tasa de filtración glomerular durante un período de tiempo de 2 o 3 meses.

Las pruebas de aclaramiento plasmático describen la relación entre la velocidad de transferencia de una sustancia y su concentración en orina y/o plasma, expresándose en ml/kg/min. Estas pruebas son consideradas “Gold Standard” porque evalúan la función glomerular directamente. Los valores de referencia para la tasa de filtración glomerular en perros sanos se ha establecido que son de 2-5 ml/kg/min pudiendo variar según la raza, peso y también de la sustancia utilizada por eso es importante utilizar la prueba más específica posible. Hay que tener en cuenta que al principio de la enfermedad renal los mecanismos de compensación pueden provocar un aumento de la tasa de filtración de glomerular y por tanto un resultado negativo no permite descartar la existencia de enfermedad renal y hay que volver a evaluar al paciente en unos meses.

Para que una sustancia puede ser utilizada para realizar pruebas de aclaramiento plasmático debe ser exclusivamente eliminada por el riñón, además debe ser filtrada enteramente en el glomérulo y no puede ser excretada ni reabsorbida en los túbulos y no debe unirse a proteínas plasmáticas. Entre estas sustancias tenemos la inulina, la creatinina exógena, el iohexol y los isótopos radioactivos. Los isótopos radioactivos no son aplicables en la clínica de pequeños animales puesto que para realizar estas pruebas se necesita de infraestructuras en donde se permita realizar la medicina nuclear. Las pruebas de aclaramiento plasmático se hacían tradicionalmente midiendo la concentración de la sustancia en orina y sangre, esto era un problema ya que la recolección de orina era engorrosa y se alargaba mucho en el tiempo, por eso se desarrollaron nuevos métodos en los que solo se requería la extracción de sangre. La desventaja de estos métodos es su escasa aplicación práctica en la clínica debido a la dificultad en la metodología y coste <sup>12,20</sup>.

La existencia de moléculas endógenas que actúan de marcadores indirectos de la filtración glomerular facilita al clínico la estimación de la TFG <sup>3</sup>.

Históricamente la creatinina ha sido elegida como el biomarcador indirecto más fiable de la tasa de filtración glomerular. La principal desventaja de este marcador es que su aumento por encima del intervalo de referencia solo se produce cuando ya hay un 75% del tejido renal afectado<sup>8</sup>. Además, la relación entre la creatinina y la tasa de filtración glomerular representa una hipérbola (Figura 1) de modo que en estadios iniciales de la lesión renal no se verá aumento de creatinina en sangre si no hay un descenso importante en la tasa de filtración glomerular mientras que en los estadios más avanzados, la concentración de creatinina es más sensible a la disminución de la TFG, esto se traduce en que la concentración de creatinina no es un buen indicador precoz de daño renal.

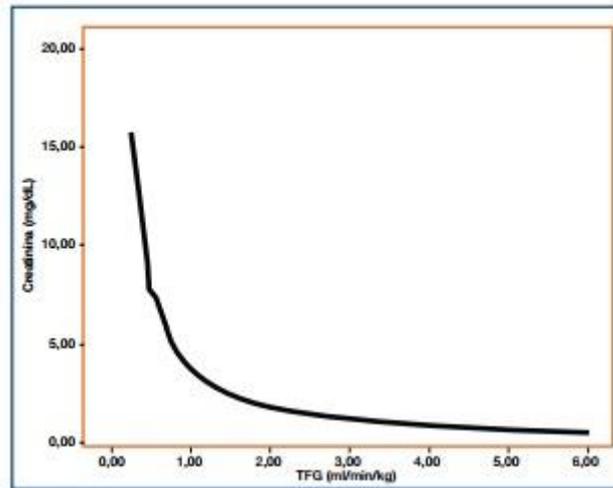


FIGURA I. EXTRAÍDO DE MANUAL DE UROLOGÍA Y NEFROLOGÍA CANINA Y FELINA (2010) – CORTADELLAS, O.

Además, los niveles de creatinina están influenciados por algunos factores extrarenales, especialmente por la masa muscular ya que es una molécula de origen muscular, animales musculados tienen mayor concentración, así como también puede estar influenciada por la dieta o el tamaño del perro en el que algunos estudios han demostrado que puede haber diferencias significativas en su concentración<sup>11</sup>. También se ha demostrado que la raza Greyhound puede tener niveles de creatinina más elevados que el resto de razas<sup>16</sup>.

También las técnicas para su medición pueden influir en los valores. El método Jaffé es el empleado por la mayoría de los laboratorios, sin embargo, hay estudios que sugieren que otros compuestos que no son la creatinina pueden contribuir a aumentar los valores de su detección en un 45-50%<sup>23</sup>. Todo esto hace que, a pesar de ser hasta ahora el biomarcador más importante para evaluar la función renal, no sea el único criterio a tener en cuenta a la hora de diagnosticar un animal de ERC, especialmente debido a su falta de precocidad diagnóstica.

Otro indicador que se utiliza tradicionalmente para evaluar la función renal es la urea. La urea se excreta exclusivamente a través de los riñones, pero es incluso menos específica que la creatinina al estar influenciada por mayor cantidad de factores extrarenales como la dieta, la existencia de fiebre, infecciones, estado del hígado, etc.

La determinación de la densidad de la orina es una técnica muy fácil de realizar por los veterinarios en la clínica diaria a través de la refractometría. Con ella valoramos la capacidad del riñón para concentrar la orina. Esta se ve alterada cuando hay una pérdida de aproximadamente el 66% del tejido renal funcional por lo que tampoco es muy precoz. Los animales con ERC suelen tener orinas isostenúricas (1008-1012) porque el riñón no puede concentrar ni diluir la orina y ésta tiene la misma densidad que el filtrado glomerular. Además, otro inconveniente es que está

influenciada por otros factores externos como puede ser la dieta por esto la especificidad de la prueba no es alta.

También son útiles las técnicas que nos permiten detectar un daño renal antes de que se produzca el fallo renal. La cuantificación de proteínas en orina puede ayudar a detectar una lesión renal siempre y cuando se descarten causas extrarenales de proteinuria. La proteína en orina se puede evaluar por métodos semicuantitativos a través de tiras colorimétricas de orina o bien por métodos cuantitativos laboratoriales. Un episodio puntual de proteinuria puede ser fisiológico (debido a estrés, temperaturas extremas, cambios en nivel de ejercicio, etc.) por eso la proteinuria patológica es considerada cuando se detecta una excesiva cantidad de proteína en orina en al menos 2 determinaciones con un intervalo de dos semanas. Hay que tener en cuenta que en riñones terminales la proteinuria puede disminuir puesto que el número de nefronas funcionales también disminuyen, es por esto por lo que se debe interpretar junto con otros parámetros como la creatinina urinaria.

En la práctica clínica empleamos el cociente proteína urinaria en relación con la creatinina en orina (UPC). El UPC nos indica la cantidad de proteína en relación la cantidad de creatinina filtrada por el riñón, por lo cual es el método más fiable para evaluar la cantidad de proteína que se pierde por éste. Para que el UPC sea fiable, debemos descartar previamente otras causas de proteinuria extrarenal como por ejemplo infecciones del tracto urinario. Un UPC mayor de 0'5 indica que la proteinuria es patológica. La barrera de filtración glomerular está compuesta por un endotelio fenestrado, glicocálix, membrana basal glomerular trilaminar y los podocitos. Las proteínas de menos de 60 kDa pueden pasar por la membrana, pero el túbulo en condiciones normales es capaz de reabsorber la proteína filtrada. Así pues, cuando hay un daño en el glomérulo se incrementa su permeabilidad y hay una mayor cantidad de proteínas en orina, pero un daño en el túbulo con el glomérulo sano también puede provocar proteinuria. La diferencia principal será que mientras que en una glomerulopatía las proteínas en orina serán de media y alta densidad, las proteínas en una tubulopatía serán de baja densidad<sup>13</sup>. Podemos sospechar de la presencia de una glomerulopatía cuando el UPC sea mayor de 2, no pudiendo diferenciar el origen del daño renal cuando éste sea mayor de 0,5<sup>19</sup>.

La microalbuminuria se define como un aumento de albumina en orina respecto a los niveles fisiológicos, pero son niveles tan bajos que no pueden ser detectados por una tira colorimétrica habitual. La microalbuminuria es capaz de detectar más precozmente enfermedades que afectan al glomérulo en comparación con la albuminuria franca. Aunque su uso es habitual en medicina humana, no hay existencia de tests sensibles y específicos en medicina veterinaria<sup>9</sup>.

Las técnicas por imagen, especialmente la ecografía, se consolidan como una gran ayuda a la hora de diagnosticar enfermos renales crónicos y en algunas ocasiones determinar la causa de la enfermedad renal. El riñón de un ERC se puede ver durante la exploración ecográfica más pequeño y con una pérdida de la definición cortico-medular, aunque estos cambios no son exclusivos de la enfermedad renal hay que descartar otras causas<sup>2,5</sup>.

Otras técnicas por imagen más novedosas como la urografía excretora están contraindicadas en casos sugestivos de enfermedad renal crónica por el riesgo que entrañan para el paciente debido a la dificultad para eliminar el medio de contraste de la circulación, si bien cambios en el nefrograma como alteración de número, en la opacidad, en el tamaño y/o forma de los riñones pueden ayudar a identificar lesión renal que puede o no ser causa de ERC<sup>5</sup>.

Por último, la biopsia renal puede ser una herramienta útil en pacientes con ERC en estadios iniciales en los cuales saber la causa que lo provoca puede cambiar el pronóstico y manejo de la enfermedad. La decisión de someter a un paciente a una biopsia renal debe tomarse con cautela puesto que es un procedimiento complicado y no libre de inconvenientes ya que hay que someter al animal a anestesia general y se está causando un daño en el riñón a la hora de extraer la muestra. Otros inconvenientes que hay que tener en cuenta a la hora de hacer una biopsia renal es que no todas las enfermedades pueden provocar cambios a nivel histológico (cambios circulatorios, algunas enfermedades tubulares como síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, etc.) y que las lesiones localizadas pueden provocar muchos falsos negativos si puncionamos en la zona sana<sup>5</sup>.

Por todo lo anterior, el diagnóstico de la enfermedad renal crónica se tiene que apoyar en varios criterios clínicos y pruebas diagnósticas ya que es un proceso muy dinámico y variable.

#### vi) Estadiaje de la ERC

Una vez se ha diagnosticado al enfermo renal crónico se debe proceder a estadiarlo puesto que el manejo, tratamiento y pronóstico va a ser diferente atendiendo al estadio en el que esté clasificado. Según la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) hay 4 estadios en la enfermedad renal crónica que se clasifican atendiendo a las concentraciones de creatinina en sangre (tabla I).

El estadio I es el más inicial en el que el animal aún no tiene azotemia, pero hay otros signos o hallazgos que indican enfermedad renal como una baja densidad urinaria, etc. El resto de los estadios incluyen animales azotémicos. El estadio es mayor conforme más grave es la enfermedad renal.

Tabla I. Extraída de la guía de la IRIS para la estadificación de los pacientes con ERC.

Stage	Blood creatinine $\mu\text{mol/l}$ mg/dl		Comments
	Dogs	Cats	
<b>At risk</b>	<125 <1.4	<140 <1.6	History suggests the animal is at increased risk of developing CKD in the future because of a number of factors (such as, exposure to nephrotoxic drugs, breed, high prevalence of infectious disease in the area, or old age).
<b>1</b>	<125 <1.4	<140 <1.6	Nonazotemic. Some other renal abnormality present (such as, inadequate urinary concentrating ability without identifiable nonrenal cause, abnormal renal palpation or renal imaging findings, proteinuria of renal origin, abnormal renal biopsy results, increasing blood creatinine concentrations in samples collected serially).
<b>2</b>	125 – 180 1.4 – 2.0	140 – 250 1.6 – 2.8	Mild renal azotemia (lower end of the range lies within reference ranges for many laboratories, but the insensitivity of creatinine concentration as a screening test means that animals with creatinine values close to the upper reference limit often have excretory failure). Clinical signs usually mild or absent.
<b>3</b>	181 – 440 2.1 – 5.0	251 – 440 2.9 – 5.0	Moderate renal azotemia. Many extrarenal clinical signs may be present.
<b>4</b>	>440 >5.0	>440 >5.0	Increasing risk of systemic clinical signs and uraemic crises

Cada estadio se debe subclasificar según la existencia de proteinuria o no (Tabla II), y según la existencia de presión arterial sistémica y del valor de esta (Tabla III).

Tabla II. Extraída de la guía de la IRIS para la estadificación de los pacientes con ERC

UP/C value		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

Tabla III. Extraída de la Guía para la IRIS para la estadificación de los pacientes con ERC

<b>Systolic Blood Pressure mm Hg</b>	<b>Blood Pressure Substage</b>	<b>Risk of Future Target Organ Damage</b>
<150	<b>Normotensive</b>	Minimal
150 – 159	<b>Borderline hypertensive</b>	Low
160 – 179	<b>Hypertensive</b>	Moderate
≥ 180	<b>Severely hypertensive</b>	High

vi) Manejo y tratamiento de la ERC

El tratamiento de la ERC se basa en manejo nutricional y el uso y combinación de diversos fármacos en caso de que sea necesario. El tratamiento dependerá del estadio en el que se encuentre el animal y en la existencia de otros signos concurrentes como hipertensión o proteinuria. Es por esto por lo que el estadiaje de un enfermo renal es tan importante.

Antes de cualquier tratamiento se debe corregir la deshidratación del paciente si la hay, mediante el uso de fluidoterapia subcutánea o intravenosa si es necesario, así como proporcional al animal agua fresca a su disposición.

En animales proteinuricos, es importante disminuir la pérdida de proteínas utilizando dieta renal y fármacos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como el benaceprilo. En el caso de que la proteinuria no se corrija se debe utilizar en combinación antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARB) como por ejemplo el telmisartán.

En el tratamiento de la hipertensión el fármaco de elección en el perro es el amlodipino cuyo efecto se puede reforzar en combinación con los IECA o ARB<sup>14</sup>.

En la tabla siguiente (Tabla IV) se puede ver cómo dependiendo del estadio en el que esté el paciente la estrategia de tratamiento será diferente. Pacientes con un estadio inicial pueden ser sometidos a tratamiento específico si se encuentra la causa que ha desencadenado la enfermedad renal mientras que generalmente el tratamiento de los signos clínicos en estos pacientes no es necesaria puesto que aún no existen. Por el contrario, en pacientes más avanzados, el tratamiento específico no es tan importante puesto que la lesión renal ya se ha instaurado irreversiblemente mientras que los signos clínicos son muy acusados y urgen ser tratados.

Tabla IV: Guía de tratamiento para la ERC

Estrategias	IRIS I	IRIS II	IRIS III	IRIS IV
Tratamiento específico	+++	+++	++	+
Tratamiento nefroprotector	++	+++	+++	+
Tratamiento de signos clínicos	+	+	+	+++

## b) Novedades en el diagnóstico de la ERC en el perro

### i) Nuevos marcadores investigados

Debido a que ninguno de los métodos diagnósticos hasta ahora utilizados es 100% sensible y específico de la ERC, se sigue investigando para poder encontrar nuevos marcadores que permitan al clínico poder llegar a un diagnóstico claro, y sobre todo precoz cuando se enfrente a un caso de enfermedad renal crónica.

Proteínas de baja peso molecular se han investigado para estimar de forma indirecta la TFG como la B-2 microglobulina, la alfamicroglobulina, la cistatina C o la SDMA del que se hablará más adelante. Las dos primeras han sido estudiadas como marcadores renales teniendo mayor precocidad que la creatinina, el principal problema de estas moléculas es que ha sido demostrado también que su concentración en plasma puede estar influenciado por causas extrarenales como problemas hepáticos, inflamación, infección, etc. por lo que la especificidad de las pruebas es limitada<sup>28</sup>.

La cistatina C es una proteína que se elimina por filtración glomerular exclusivamente por lo que se convierte en un marcador endógeno de gran valor a la hora de diagnosticar daño renal. Estudios previos han demostrado que tiene una sensibilidad mayor a la creatinina además de ser más precoz<sup>1</sup>.

Otros nuevos marcadores pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad renal como pueden ser el Retinol-Binding-Protein (RBP) o la lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL).

La RBP es filtrada por el glomérulo renal y posteriormente es reabsorbida en el túbulo proximal. Cuando hay algún daño en las células del epitelio tubular proximal aparecen concentraciones anormales de RBP en orina ya que no se pueden reabsorber. Es una molécula pues que indica y

puede dar ideas de dónde existe daño en el riñón, pero su especificidad es baja ya que está afectada por numerosos factores extrarenales principalmente de origen hepático<sup>6</sup>.

El N-GAL es una proteína presente en los neutrófilos, utilizada principalmente para demostrar que existe un daño renal, consolidándose como un marcador de daño renal agudo ya que sus concentraciones aumentan en orina cuando las células del epitelio tubular sufren alguna lesión. Las concentraciones de esta proteína en orina son elevadas tanto en pacientes con ERC o en pacientes con daño renal agudo pero las de estos últimos son significativamente más altas pudiendo servir su determinación para diferenciar ambos procesos<sup>4,28,15</sup>.

## ii) SDMA

La SDMA es una molécula descubierta en 1970 mientras se investigaba la patogenicidad de la ADMA en patologías de origen cardíaco en pacientes humanos. La SDMA es un aminoácido no proteínogénico, derivado del metabolismo de la arginina, isómero estructural de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), que tiene un grupo metilo posicionado en cada extremo nitrógeno terminal de guanidina<sup>19</sup>.

En medicina humana se han descubierto numerosos genes llamados PRMT que codifican para enzimas que se encargan de metilar la arginina y producir ADMA o SDMA. Las PRMT de tipo II son las encargadas de producir el SDMA en el núcleo de todas las células, metilando los residuos de arginina producto de la degradación de las proteínas intranucleares<sup>21</sup>. Las Peptidyl arginine deiminase (PADs) pueden bloquear la metilación de los residuos de arginina convirtiéndolos en citrulina.

Las concentraciones intracelulares de SDMA son más elevadas en tejidos como el riñón, hígado páncreas o bazo, son intermedias en corazón y pulmón y bajas en el cerebro.

Una vez formado el SDMA sale al medio extracelular a través de un transportador catiónico de aminoácidos. Al contrario que su isómero el ADMA, que se hidroliza por una enzima específica, la dimetilarginina dimetilaminodrilasa, no se conocen enzimas que participen en el metabolismo de la SDMA, aunque en humana se ha descubierto que la alanina-glioxilato aminotransferasa 2 (AGTX2) puede convertir este residuo en ácido valérico. La AGTX2 es una enzima que se expresa principalmente en el riñón<sup>29</sup>.

Al ser una molécula de bajo peso molecular (202g/mol) y carga positiva, una vez en sangre el SDMA sufre excreción urinaria, eliminándose en no menos del 90% por esta vía, y siendo sus niveles en sangre muy dependientes de la tasa de filtración glomerular, además los túbulos renales no participan en la eliminación de la molécula y tampoco son capaces de reabsorberla<sup>27</sup>.

Debido a su metabolismo la SDMA aumentará cuando la TFG se vea reducida. Numerosos estudios en medicina humana demuestran que existe correlación entre la concentración de SDMA en orina y sangre y el grado de disfunción renal. Aun así, también se han reportado casos en humana con elevadas concentraciones de SDMA en sangre en otras enfermedades como hipertensión, hepatitis, glaucoma, malaria, hipertiroidismo etc., si bien podría deberse a que en todas estas situaciones puede haber una reducción del flujo renal<sup>30,10</sup>.

Recientes investigaciones en medicina veterinaria también han demostrado correlación del nivel de SDMA en sangre con el aclaramiento plasmático de creatinina en gatos<sup>30</sup> o en perros<sup>19</sup>, así como correlación con otros marcadores de enfermedad renal, principalmente la creatinina<sup>19</sup>, lo que parece indicar que la SDMA es un buen marcador renal y su uso se está empezando a extender en la práctica clínica. Por todo esto la IRIS ha añadido la determinación de este marcador entre sus recomendaciones para el diagnóstico y estadiaje de la ERC en el perro.

En veterinaria es ya un marcador utilizado para la clínica felina, siendo además más precoz que en el perro debido a que las concentraciones de SDMA en el gato son más sensibles a una disminución de la TFG que en el perro, en consecuencia, con una disminución de la filtración renal muy baja se consigue que el SDMA se eleve por encima del intervalo de referencia<sup>10</sup>.

El valor de referencia para perros se ha situado en 14µg/dl. Para establecer el rango fisiológico de esta molécula en suero se midió y comparó el nivel de SDMA en sangre entre un grupo de perros sanos y otro de perros enfermos con enfermedad renal crónica diagnosticada por biopsia. Ningún perro enfermo con la creatinina elevada tenía la concentración sérica de SDMA por debajo de 14µg/dl<sup>25</sup>.

Niveles superiores de 14µg/dl hacen suponer la sospecha de daño renal, correspondiéndose en una disminución de la tasa de filtración glomerular de un 20% aproximadamente<sup>24</sup>.

Parece que la SDMA no se ve influenciada por demasiados factores extra-renales. Diversos estudios han demostrado que las concentraciones de SDMA son independientes del sexo o raza, aunque sí se ha demostrado que los niveles de este marcador pueden variar con la dieta, sobre todo con la cantidad de ácidos grasos en la dieta y su origen, disminuyendo los niveles séricos cuando se aumenta la cantidad de aceites de pescado. Los niveles de creatinina no variaban, por eso mismo se sugiere que el SDMA puede ser un buen marcador para monitorizar el tratamiento nutricional en pacientes renales<sup>11</sup>. Otro estudio contradice el anterior, sugiriendo que el SDMA no es útil para evaluar el seguimiento de la enfermedad puesto que sus concentraciones en sangre no siempre bajan cuando son tratados al igual como pasa con la creatinina<sup>22</sup>.

También se ha demostrado que en animales sanos tratados con IECAs los niveles de SDMA en sangre no varían<sup>18</sup>, por lo que harían falta otros estudios en pacientes con ERC tratados con IECA para dilucidar si esta molécula puede servir para el seguimiento o no de la ERC.

Se ha comprobado también que los niveles de SDMA pueden ser mayores si el animal ha realizado ejercicio físico previo<sup>17</sup>.

Los niveles de este marcador pueden ser ligeramente más elevados (aproximadamente 1µg/dl mayor) en cachorros. En perros sanos de raza Greyhound los niveles de SDMA pueden ser superiores al igual que los de creatinina<sup>16</sup> aunque otros estudios demuestran que los Greyhounds no tienen la TFG disminuida<sup>7</sup> así pues el motivo de la elevación de estos marcadores no está claro.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal avanzada, el SDMA podría reflejar el grado de daño renal mejor que la creatinina puesto que en estos pacientes la pérdida de masa muscular infravaloraría la severidad del proceso si solo tuviésemos en cuenta los valores de creatinina.

Se ha demostrado que las concentraciones de SDMA suben una media de 9,8 meses antes que las concentraciones de creatinina en pacientes con daño renal, lo que hace posible un diagnóstico más precoz de la ERC y por tanto un mejor manejo en las fases iniciales alargando así la esperanza de vida del paciente y su calidad de vida<sup>10</sup>.

Por estas ventajas, su precocidad y especificidad al no relacionarse con la masa muscular del individuo la IRIS ya ha propuesto incluir las concentraciones de SDMA en el estadiaje del enfermo renal, de modo que en pacientes con estadio de riesgo si el animal muestra valores mayores de 14 µg/dL puede ser clasificado como estadio 1 aunque no disponga de ningún signo clínico más.

Los animales IRIS 2 con baja condición corporal y un SDMA igual o superior a 25 µg/dL podrían ser tratados como animales IRIS-3 y los animales con IRIS 3 con baja condición corporal y un SDMA igual o superior a 45 µg/dL pueden ser tratados como IRIS 4. Esto es debido a que las concentraciones de creatinina en estos animales pueden haber infraestimado el grado de disfunción renal.

### 3) Justificación y objetivos

La ERC es una patología de alta prevalencia en la especie canina en el valle del Ebro debido a que estamos en una zona endémica de enfermedades de transmisión vectorial (leishmaniosis, erlichiosis, etc) que frecuentemente producen lesión renal. Además, fuera de las áreas endémicas, el aumento de la esperanza de vida de los perros los hace especialmente susceptibles de sufrir esta patología ya que es una enfermedad típica de perros geriátricos. Debido a que la ERC no tiene cura y es un proceso degenerativo es importante diagnosticarla cuanto antes para poder enlentecer la progresión de la enfermedad en fases con el mayor porcentaje de masa renal funcional posible para que la esperanza y calidad de vida del paciente sea la mejor posible. Hasta el momento, aún no se ha descubierto ningún método diagnóstico 100% sensible y específico para esta patología a pesar de la gran cantidad de marcadores y pruebas diseñadas con este fin. Los marcadores tradicionales de filtración glomerular, como la urea y la creatinina, tienen la desventaja de ser poco precoces ya que elevan sus resultados cuando el riñón pierde el 75% de la masa renal funcional. Recientes estudios sobre diagnóstico de enfermedad renal en el perro señalan a la SDMA como un marcador indirecto de la TFG más sensible y específico que los tradicionalmente empleados, ya que es capaz de detectar reducciones en la TFG del 20-30% y no parece estar tan influenciado por factores extra-renales<sup>24</sup>, si bien su empleo en la práctica clínica no se ha extendido todavía y no hay una amplia experiencia en su uso, ya que ha sido recientemente puesto a disposición de los clínicos por laboratorios veterinarios.

Así pues, los objetivos de este trabajo son:

1. Evaluar la utilidad clínica de la SDMA en perros con signos clínicos compatibles con ERC.
2. Comparar su capacidad diagnóstica con otros marcadores tradicionales de enfermedad renal como la creatinina, urea, densidad urinaria y el ratio proteína/creatinina en orina (UPC).

## 4) Material y métodos

### a) Población de estudio

Se incluyeron perros con signos clínicos o alteraciones biopatológicas compatibles con una ERC que fueron atendidos en el servicio de Nefrología y Urología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza durante el periodo de octubre de 2016 hasta junio de 2017.

Finalmente, la población del estudio incluyó de 13 perros de los cuales 10 fueron hembras y 3 fueron machos (Anexo, gráfica I). De las hembras, el 60% estaban esterilizadas mientras que todos los machos habían sido esterilizados. La edad media de la población fue de 11 años, siendo el perro más joven de 1 año y el más mayor de 16 años, además, el 84% de la población eran perros mayores de 7 años (12 animales) siendo el resto perros con una edad igual o inferior a 7 (Anexo, gráfica III). En cuanto a la raza, la raza Yorkshire fue la más representada, con cuatro animales (30,7% de la población), seguido de los mestizos con tres animales incluidos en el estudio (23% de la población). Otras razas incluidas en el estudio fueron el Beagle, el Schnauzer, el Mastín, el Braco y el Pastor Alemán, todas ellas representadas por un individuo (Anexo, gráfica II). El peso medio de la población fue de 15,03 kg con un intervalo entre 1,7 y 44 kg. Tres animales pesaron menos de 5 kg, tres animales pesaron entre 5 y 15 kg y siete animales tuvieron un peso superior a 15 kg (Anexo, gráfica IV).

De todos los animales del estudio, 10 pertenecieron finalmente al grupo de ERC, 2 al grupo de otras patologías y solo un animal no obtuvo un diagnóstico definitivo en el momento de finalizar este trabajo.

### b) Toma y procesado de muestras

Las muestras necesarias para el estudio fueron de sangre y orina, y se extrajeron a los animales en ayunas de 12 horas para evitar la lipemia que podría alterar el análisis bioquímico. Las muestras necesarias para el estudio fueron sangre y orina. Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción de la vena cefálica o yugular de los animales durante la consulta. La sangre obtenida se transfirió a un tubo sin anticoagulante para obtener el suero y realizar el análisis bioquímico y otra parte de la muestra a un tubo con EDTA para realizar la hematología. Del suero obtenido se separó un alícuota con al menos 0,5ml de suero, que se congeló a -20°C hasta su posterior envío a los laboratorios IDDEX para el análisis por espectrofotometría del marcador

SDMA, teniendo en cuenta que los estudios demuestran que la SDMA en suero o plasma es estable a temperatura ambiente durante 4 días, 14 días refrigerada y durante 1 año si la muestra ha sido congelada<sup>19</sup>.

El análisis bioquímico, el análisis hematológico y el urianálisis se realizaron en el Laboratorio del HVZ. La bioquímica completa que incluía la creatinina, urea, fósforo y electrolitos se realizó con el analizador bioquímico CATALYST ONE (IDEXX) y la hematología con el analizador PROCYTE DX (IDEXX) combinándose con el estudio microscópico del frotis sanguíneo.

La obtención de orina se realizó por recogida directa por el propietario, sondaje o cistocentesis. El urianálisis, que se realizó dentro de las 4 horas posteriores a la recolección o extracción, consistió en la determinación de la densidad urinaria por refractometría, la realización de una tira reactiva de orina (URANO Test) y la evaluación microscópica del sedimento urinario tras la centrifugación de la orina. El UPC se determinó con el analizador CATALYST ONE (IDEXX) a partir del sobrenadante de la orina centrifugada.

La presión arterial se midió por el método Doppler y la ecografía se realizó por especialistas en el servicio de Ecografía del HVZ.

### c) Análisis estadístico

La estadística descriptiva y el análisis de inferencia se realizó con los programas Statview 5.0 y el PSPP 0.10.2 para Windows.

El test de Shapiro-Wilk se empleó para determinar la normalidad o no de la distribución de los marcadores en la población estudio. En caso de distribución normal, se utilizó la T de Student para comprar dos medias mientras que para comparar más de dos medias se utilizó el ANOVA. En caso de distribución no normal, se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar dos medias mientras que para comparar más de dos medias se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para detectar asociación o influencia entre variables cualitativas se empleó el método Chi Cuadrado. Para detectar correlaciones entre los marcadores se utilizó el Spearman test. La significación estadística se estableció cuando  $p < 0,05$ , siendo muy significativa cuando  $p < 0,01$ .

## 5) Resultados y discusión

De todos los animales presentados con las características mencionadas anteriormente, 10 animales fueron diagnosticados finalmente de ERC, del resto, uno no tuvo diagnóstico definitivo en el momento de terminar el estudio (caso C) y 2 fueron diagnosticados de otras patologías (caso B y E). Ambos casos se incluyeron en el estudio por tener la densidad urinaria baja y ser animales con edad avanzada y riesgo de padecer una ERC. Sin embargo, a lo largo del abordaje diagnóstico se revelaron otras patologías que eran la causa de los signos que presentaban. La hipercalcemia asociada a los tumores de mama (caso B) y la cortisolemia y elevación de corticoides crónica (caso E) fueron probablemente la causa de la hipostenuria ya que interfieren en la unión de la ADH a los receptores tubulares y por tanto a la capacidad de estos para concentrar la orina a pesar de que no hay una verdadera lesión renal. En el caso C, además de hipostenuria, se detectaron hallazgos ecográficos anormales en la ecografía. Esto puede ser debido a que a medida que aumenta la edad del animal pueden producirse en el riñón cambios a nivel histológico de esclerosis que no necesariamente se traducen en una pérdida de la función renal, esto se traduciría de forma que, aunque la ecografía sea una prueba muy importante en la detección de la ERC, no presenta una especificidad del 100% y sus resultados deben ser interpretados con cautela. La ecografía tampoco demostró tener una sensibilidad del 100% en el estudio puesto que uno de los animales con ERC (caso M) tuvo una exploración ecográfica normal y este animal solo pudo ser diagnosticado atendiendo a sus concentraciones de SDMA. Ninguna de las variables estudiadas demostró tener influencia sobre la presencia o no de alteraciones ecográficas.

Ninguno de los perros en los que no se detectó finalmente enfermedad renal tuvo concentraciones elevadas de SDMA. Esto podría indicar una alta especificidad del marcador si bien otros estudios con mayor cantidad de animales sin ERC serían necesarios para demostrar esta afirmación.

De los diez animales con ERC, cuatro resultaron ser azotémicos ( $\bar{X}$  urea =64mg/dl y  $\bar{X}$  creatinina=2,48mg/dl) y se encontraron en un estadio IRIS III y seis animales fueron no azotémicos ( $\bar{X}$  urea =11,87mg/dl y  $\bar{X}$  creatinina=1,18mg/dl) y se clasificaron como IRIS I (Anexo, gráficas V y VI).

Todos los perros con azotemia tuvieron la SDMA elevada. Las concentraciones medias de SDMA ( $\bar{X}$ =24,5 $\mu$ g/dl), de creatinina ( $\bar{X}$ =2,48mg/dl), de urea ( $\bar{X}$ =64mg/dl) y de fósforo ( $\bar{X}$ =5,5mg/dl)

fueron significativamente más elevadas en los animales azotémicos respecto a los no azotémicos (Anexo, tabla VIII).

En el grupo de perros con ERC no azotémicos, dos de ellos (caso H y caso M) tuvieron la SDMA elevada. Sin embargo, cuatro animales de este grupo y con evidencias en los hallazgos biopatológicos de padecer ERC (IRIS I), obtuvieron unos resultados de SDMA normales. En estos casos el diagnóstico de ERC se basó en la existencia de una orina isostenúrica (densidad=1008-1012) que indica que el riñón ha perdido la capacidad para concentrar y diluir la orina (con varias mediciones seriadas y descartando otras causas de densidad urinaria baja) y/o por la existencia de proteinuria persistente (habiéndose descartado causas extra-renales) y/o por la presencia de signos ecográficos compatibles con ERC. Recientes investigaciones<sup>10,19,24</sup> han demostrado que la SDMA es un marcador fiable de la tasa de filtración glomerular, más sensible y precoz que la creatinina. Aunque nuestros resultados muestran que la SDMA tuvo una mayor precocidad diagnóstica que la creatinina, no fue un marcador 100% sensible para detectar enfermedad renal en nuestra población. Además, ponen de manifiesto la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas que apoyen el diagnóstico definitivo de ERC en el perro, especialmente dificultoso en sus estadios iniciales, ya que un diagnóstico precoz mejora el manejo terapéutico del animal y alarga su esperanza de vida ya que se corrigen antes los mecanismos de compensación del riñón y ralentizan el proceso de esclerosis.

La SDMA se correlacionó significativamente con la creatinina ( $r=0,794$ ;  $p=0,006$ ) y con el fósforo ( $r=0,705$ ;  $p=0,015$ ). Así mismo la creatinina se correlacionó con la urea ( $r=0,751$ ;  $p=0,009$ ) y el fósforo ( $r=0,636$ ;  $p=0,0276$ ). Las diferencias entre medias de SDMA, creatinina, fósforo y urea fueron significativas entre los animales azotémicos y no azotémicos (Tabla VIII). Estos hallazgos sugieren que la SDMA puede ser un buen marcador en la progresión de un enfermo renal crónico. Conforme aumenta la creatinina, y el fósforo, la SDMA también aumenta, lo que se relaciona con una mayor pérdida de tejido renal funcional y mayor deterioro renal.

De hecho, en cuatro de los animales del estudio se pudo realizar un seguimiento de la enfermedad y medir los marcadores tres meses después del diagnóstico (Anexo, tabla VII). Se pudo observar como en uno de ellos (caso I) la SDMA fue aumentando conforme empeoraba la enfermedad y por el contrario la creatinina disminuyó, esto es debido a que en el transcurso de la enfermedad los pacientes pierden masa muscular y por tanto la liberación de creatinina desde el tejido muscular a la sangre también es menor. Por otro lado, la SDMA disminuyó y la creatinina aumento en el caso H en el que se había diagnosticado de una agenesia renal y una pielonefritis. En este caso la SDMA disminuyó al resolverse la pielonefritis y la creatinina aumentó debido a que era un animal en crecimiento y la masa muscular del animal aumentó también. Estos casos

evidencian el inconveniente de la creatinina, que a diferencia de la SDMA, se ve influenciada por la masa muscular del individuo y otros factores extra-renales como se ha demostrado en otros estudios<sup>11</sup>.

El análisis estadístico respecto a la relación de factores extra-renales sobre los marcadores estudiados no reveló que existiera una influencia estadísticamente significativa entre la edad, género y peso y la SDMA. Esto se ve respaldado por otros estudios en los cuales no muestran diferencias significativas entre individuos de peso, género o edad diferente y sus concentraciones de SDMA<sup>21,28</sup>. Además, tampoco se muestra influencia de estos factores sobre la concentración de creatinina, urea, fósforo, densidad urinaria y UPC. Esto contrasta con los resultados obtenidos hasta ahora en otros estudios en los cuales la concentración de creatinina en sangre está muy influenciada por el peso del animal<sup>11</sup>. La explicación a nuestros resultados podría deberse al bajo número de individuos estudiados.

Finalmente, también se demostró influencia de la existencia de azotemia sobre la hipertensión arterial (V de M-W=2,5; p=0,039), lo que sugiere que a medida que avanza la enfermedad renal a estadios más avanzados la hipertensión arterial suele ser una complicación frecuente. De las nueve mediciones de presión arterial que se hicieron, solo cuatro animales resultaron ser hipertensos. De los animales con hipertensión, el caso D presentaba un riesgo moderado, mientras que el resto de animales con hipertensión presentaban un riesgo alto de sufrir complicaciones. La importancia de medir la presión arterial en animales con ERC no radica en su utilidad para el diagnóstico si no que como ya se ha dicho anteriormente, su resultado será un factor pronóstico en caso de confirmarse la enfermedad. Además, pese a la influencia de la azotemia en la existencia de hipertensión, al realizar el test de Spearman para ver la correlación entre la concentración de creatinina y la PAS, éste no demostró correlación significativa entre estas medidas (p=0,122). Esto puede deberse a que, aunque la existencia de hipertensión arterial se deba en muchos casos a un fallo renal, ni el aumento de la PAS ni la disminución de filtración glomerular suceden a la vez y evolucionan a la misma velocidad.

## 6) Conclusiones

De los resultados de este estudio se desprende que el nuevo marcador SDMA fue sensible y específico para detectar enfermedad renal en nuestra población canina y según nuestros resultados fue más precoz en la detección de la ERC y más sensible y específico en el seguimiento de animales con enfermedad renal con complicaciones que hacían imposible o dificultaban el uso de otros marcadores.

La SDMA es un marcador útil en el protocolo diagnóstico de la ERC del perro, si bien debido al carácter dinámico de la enfermedad, el diagnóstico de la ERC tiene que basarse en el empleo de todas las pruebas y marcadores disponibles y en la evaluación conjunta de sus resultados.

### Conclusion

The results of this study shows that the new biomarker SDMA seemed to be earlier and more sensitive and specific than creatinine to detect renal disease in our canine population. However, it was not able to detect all animals with CKD. In addition SDMA was useful in monitoring dogs with CKD and complications which made impossible the use of traditional biomarkers.

SDMA could be a useful biomarker in the clinical practice for diagnostic and monitoring of renal disease in dogs, however the diagnosis of CKD must be based on the evaluation of the set of results of different biomarkers and techniques, due to dynamic character of the disease

## 7) Valoración personal

Personalmente la realización del trabajo de Fin de Grado ha sido muy satisfactoria. Primeramente, el tema elegido era de mi interés y me ha agradado el conocer más sobre el tema y aclarar muchas de las dudas que tenía al respecto antes de comenzar con el trabajo. En segundo lugar, familiarizarme con un marcador que aún no es de uso habitual en las clínicas de pequeños animales, como es la SDMA y en general con el resto de marcadores sobre los que se ha tratado en el trabajo me puede servir de ayuda para en un futuro poder enfrentarme a un caso de ERC con mayor probabilidad de éxito. Por otra parte, he aprendido a recolectar información de fuentes fiables, usar bases de datos y otros recursos informáticos al tener que revisar gran cantidad de bibliografía. Finalmente, el uso de la estadística, que ya había olvidado, y la interpretación de todos los datos considero que es muy importante, no solo para poder aplicarla si alguna vez es necesario sino también para poder entender mejor los artículos y estudios científicos que a partir de ahora se me presenten.

## 8) Bibliografía

1. Almy, F., Christopher, M., King, D. and Brown, S. (2002). Evaluation of Cystatin C as an Endogenous Marker of Glomerular Filtration Rate in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1): p.45.
2. Banzato, T., Bonsembiante, F., Aresu, L. and Zotti, A. (2016). Relationship of diagnostic accuracy of renal cortical echogenicity with renal histopathology in dogs and cats, a quantitative study. *BMC Veterinary Research*, 13(1)p:24
3. Cianciolo, R., Hokamp, J. and Nabity, M. (2016). Advances in the evaluation of canine renal disease. *The Veterinary Journal*, 215, pp.21-29.
4. Cianciolo, R., Hokamp, J. and Bogges, M. (2016) Correlation of urine and serum biomarkers with renal damage and survival in dogs. (2017). *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 30(1), pp.5-6.
5. Cortadellas, O. (2010). *Manual de nefrología y urología canina y felina*. Zaragoza: Servet editorial - Grupo Asís Biomedica S.L. Zaragoza
6. Cowgill, L., Polzin, D., Elliott, J., Nabity, M., Segev, G., Grauer, G., Brown, S., Langston, C. and van Dongen, A. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), pp.995-1013.
7. Drost, W., Couto, C., Fischetti, A., Mattoon, J. and Iazbik, C. (2006). Comparison of Glomerular Filtration Rate between Greyhounds and Non-Greyhound Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), pp.544-546.
8. Finco, DR., Duncan, JR. (1976). Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicator of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 168(7), pp.593-601.
9. Grauer, G. (2007). Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(2), pp.283-295.
10. Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K. and Jewell, D. (2016). Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), pp.794-802.
11. Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L. and Jewell, D. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), pp.808-814.

12. Heiene, R., Eliassen, K., Risøen, U., Neal, L. and Cowgill, L. (2010). Glomerular filtration rate in dogs as estimated via plasma clearance of inulin and iohexol and use of limited-sample methods. *American Journal of Veterinary Research*, 71(9), pp.1100-1107.
13. Hokamp, J., Cianciolo, R., Boggess, M., Lees, G., Benali, S., Kovarsky, M. and Nabity, M. (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), pp.591-601.
14. Iris-kidney.com. (2017). *IRIS Kidney - Guidelines - IRIS Staging of CKD*. [online] Available at: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html> [Accessed 23 Jul. 2017].
15. Lee, Y., Hu, Y., Lin, Y., Chang, C., Lin, F., Wong, M., Kuo-Hsuan, H. and Hsu, W. (2012). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Veterinary Research*, 8(1), p.248.
16. Martinez, J., Kellogg, C., Iazbik, M., Couto, C., Pressler, B., Hoepf, T. and Radin, M. (2017). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Greyhounds and Non-Greyhound Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), pp.988-993.
17. Moesgaard, S., Holte, A., Mogensen, T., Mølbak, J., Kristensen, A., Jensen, A., Teerlink, T., Reynolds, A. and Olsen, L. (2007). Effects of breed, gender, exercise and white-coat effect on markers of endothelial function in dogs. *Research in Veterinary Science*, 82(3), pp.409-415.
18. Moesgaard, S., Pedersen, L., Teerlink, T., Häggström, J. and Pedersen, H. (2005). Neurohormonal and Circulatory Effects of Short-Term Treatment with Enalapril and Quinapril in Dogs with Asymptomatic Mitral Regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), p.712.
19. Nabity, M., Lees, G., Boggess, M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J. and Relford, R. (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.
20. Nishida, M., Uechi, M., Kono, S., Harada, K. and Fujiwara, M. (2012). Estimating glomerular filtration rate in healthy dogs using inulin without urine collection. *Research in Veterinary Science*, 93(1), pp.398-403.
21. Pedersen, L., Tarnow, I., Olsen, L., Teerlink, T. and Pedersen, H. (2006). Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. *Research in Veterinary Science*, 80(3), pp.336-342.

22. Pardo-Marín, L., Martínez-Subiela, S., Pastor, J., Tvarijonaviciute, A., Garcia-Martinez, J., Segarra, S. and Cerón, J. (2016). Evaluation of various biomarkers for kidney monitoring during canine leishmaniosis treatment. *BMC Veterinary Research*, 13(1), p.31.
23. Polzin, D. (2011) Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*: 41 (1), pp.15-30
24. Relford, R., Robertson, J. and 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*, 46(6), pp.941-960.
25. Rentko, V., Nabity, M., Yerramilli, M. et al, Determination of serum symmetric dimethylarginine reference limit in clinically healthy dogs. ([ACVIM abstract P-7]) *J Vet Intern Med.* 2013;27:750
26. Sadler, T. (2008). Embriología Médica con Orientación Clínica. 10ª ed. 1ª reimpresión. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 404 p.
27. Schwedhelm, E. and Böger, R. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 7(5), pp.275-285.
28. Steinbach, S., Weis, J., Schweighauser, A., Francey, T. and Neiger, R. (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), pp.264-269.
29. Tain, Y. and Hsu, C. (2017). Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*, 9(3), p.92.
30. Braff J, Obare E, Yerramilli M, et al. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med* 2014;28:1699–1701.

## 9) Anexo

Gráfico I: Descripción de la población por sexo

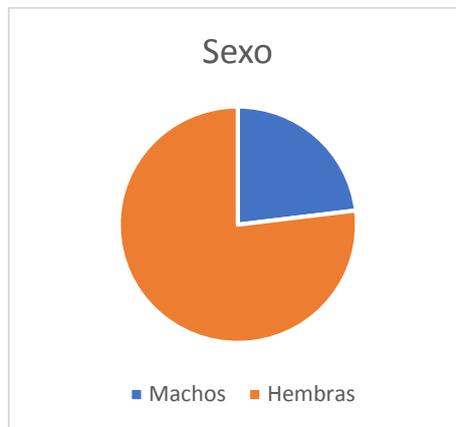


Gráfico 2: Descripción de la población por raza

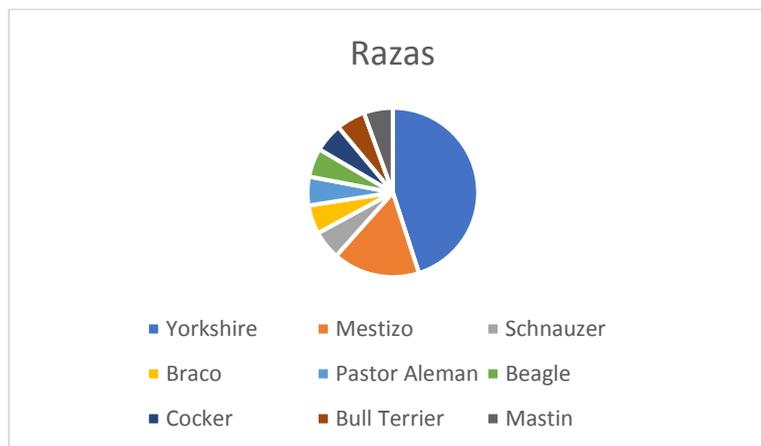


Gráfico III y IV: Descripción de la población por edad y peso

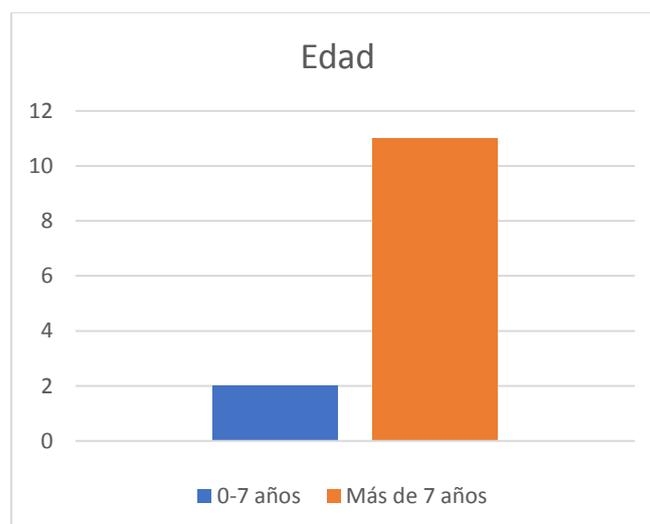


Gráfico IV: Descripción de la población por peso

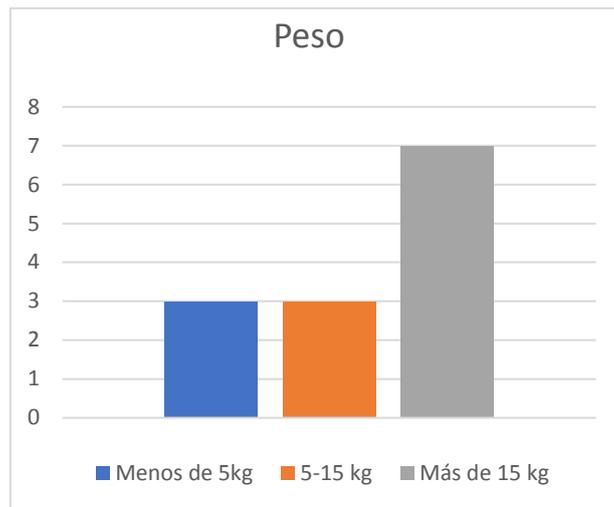


Gráfico V: Descripción de población con ERC según existencia de azotemia o no



Gráfico VI: Descripción de la población según sus estadios clínicos

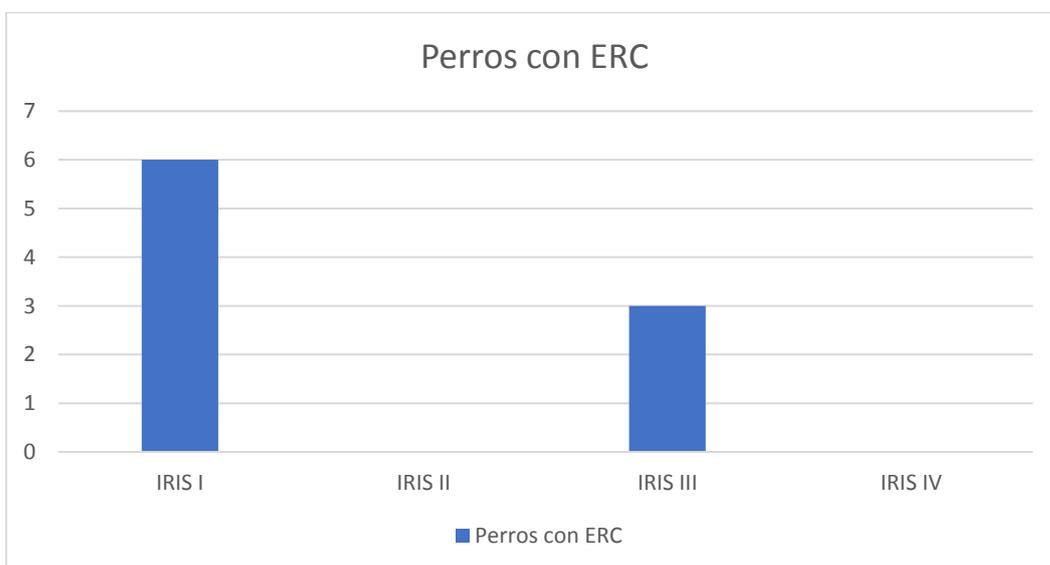


Tabla V: Descripción de los casos incluidos en el estudio y resultados de las pruebas diagnósticas

Nº CASO	SEXO	EST.	EDAD (años)	RAZA	PESO (KG)	SDMA	CREA	UREA	P	K	Densidad	UPC	PAS	Alteraciones ecográficas	Diagnóstico
A	M	SI	12	Yorkshire	7	6	0,8	11	3	4	1012	1,1	140	SI	ERC IRIS I
B	H	NO	14	Braco	20	7	0,8	17	4	5	1022				Tumores mama
C	H	SI	8	Yorkshire	4	8	0,6	10	4	4	1006	0,8	100	NO	Sospecha ERC
D	H	SI	13	Mestizo	20	9	0,6	10	3	4	1008	3,1	165		ERC IRIS I
E	H	NO	10	Beagle	12	10	0,7	13	4	4	1017	0,3	130	SI	Cushing
F	M	SI	15	Mestizo	28	12	1	16	3	4	1020	1,2		SI	ERC IRIS I
G	H	SI	13	Mastín	44	13	1,2	9	5	4	1013	0			ERC IRIS I
H	H	NO	0,7	Bull Terrier	17	15	0,8	9	5	4	1025		118	SI	ERC IRIS I
I	H	SI	8	Yorkshire	3,3	15	2,2	57	5	4	1015	2,9	190	SI	ERC IRIS III
J	H	SI	7	Schnauzer	7,5	21	2,4	48	5	5	1019	0,3	190	SI	ERC IRIS III
K	H	SI	12	Mestizo	16	24	2,8	55	8		1007		180		CARDIORENAL CVE
L	H	NO	16	Yorkshire	1,7	33	2,5	130	8	3	1012	1,3	130	SI	ERC IRIS III
M	M	SI	15	Cocker	15	39	1,5	30	4	5	1010	0,3	150	NO	CARDIORENAL EVM

Tabla VI: Correlación entre marcadores. Las correlaciones marcadas con (\*) son las que tienen un  $p < 0,05$  y por tanto son significativas.

Correlación	SDMA	Crea.	Urea	P	K	Densidad	UPC	PAS
SDMA		0'794*	0'552	0'703	0'316	-0'074	-0,2	0,309
Creatinina	0'794*		0'751*	0'636*	0'386	0'005	-0'045	0'515
Urea	0'552	0'751*		0'409	0'198	-0'067	0'294	0'542
P	0'703	0'636*	0'409		-0'002	0'03	-0'033	0'036
K	0'316	0'386	0'198	-0'002		0'299	-0'0397	0'471
Densidad	-0'074	0'005	-0'067	0'03	0'299		-0'112	0'085
UPC	-0'2	-0'045	0'294	-0'033	-0'0397	-0'112		0'250
PAS	0,309	0'515	0'542	0'036	0'471	0'085	0'250	

Tabla VII: Evolución de distintos casos tomadas las mediciones con 6 meses de diferencia.

Caso	Peso	SDMA	Crea	Urea	Densidad	UPC	Diagnóstico
H	17	15	0,8	9	1025		Pielonefritis y agenesia renal
	24	13	1,3	17	1040	0,05	
	24	10	1,3	17	1030		
I	3,3	15	2,2	57	1015	2,85	ERC IRIS III
	3,3	21	3,1	49	1916	5,1	
L	1,7	33	2,5	130	1012	1,29	ERC IRIS III
	1,7	39	1,4	80	1012	1,46	
	1,7	49	1,9	129	1010		
J	7,5	16	2,6	39	1010	1,56	ERC IRIS III
	7,5	21	2,4	48	1019	0,32	

Tabla VIII: Comparación entre las medias de los marcadores de los perros con ERC azotémicos y no azotémicos. En asterisco (\*) la concentración media de los marcadores que fue significativamente más elevada en el grupo de los perros azotémicos respecto al de los no azotémicos

	SDMA*	Creatinina*	Urea*	Fósforo*	Densidad	UPC
Azotémicos (n=4)	24,5	2,48	64	5,5	1012,6	1,2
No azotémicos (n=6)	9,29	1,18	11,87	3,83	1015,38	1,08

