

Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference

Oct. 2-4, 2009, Barcelona, Spain



<http://www.sevc.info>

Next conference :

October 1-3, 2010 - Barcelona, Spain

PROLONGANDO LA VIDA Y LA FUNCIÓN RENAL

Dennis J. Chew

DVM Diplomate ACVIM (Internal Medicine)

Stephen P. DiBartola

DVM Diplomate ACVIM (Internal Medicine)

Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine The Ohio State University

Naturaleza de la Progresión – Una hipótesis Unificadora

La IRC se caracteriza clínicamente en perros y gatos por el desarrollo de lesiones intrarenales irreversibles de progresión variable y la pérdida de las funciones renales. La pérdida progresiva de varias funciones renales parece inevitable en la mayoría de los pacientes en etapas avanzadas de enfermedad renal crónica. Habrá progresión si no puede tratarse el insulto renal subyacente (p.ej. glomerulonefritis por un antígeno no identificado, amiloidosis) aunque algunas veces puede seguir evolucionando aun habiendo eliminado la lesión inicial. Sin embargo, la "inexorable progresión de la insuficiencia renal crónica" solo ocurre tras una pérdida sustancial de masa renal sea cual sea el origen de la lesión incitante original. Varias intervenciones pueden (dieta y fármacos) permiten frenar el progreso de la enfermedad renal, mejorar la calidad de vida del paciente, y / o extender la vida.

Las "supernefronas" que resultan de la hipertrofia de la función renal y el aumento del volumen glomerular en las nefronas viables remanentes pueden derivar en su desaparición final. Las adaptaciones hemodinámicas en las nefronas remanentes causan un aumento en la tasa de filtración glomerular (TFG) individual, en el flujo plasmático glomerular, y un aumento de la presión hidráulica capilar transglomerular que inicialmente sirven para mantener la función de excreción y la TFG renal total por encima de lo que sería de lo contrario. La hipertensión intraglomerular en curso y el volumen glomerular elevado acaba dañando a los glomérulos. El hipermetabolismo tubular, hiperamoniogénesis, mineralización renal, hiperparatiroidismo secundario, hipertensión arterial sistémica, coagulación intrarenal, y mecanismos inmunitarios también pueden contribuir al daño renal crónico progresivo. No se puede predecir la velocidad de la progresión en animales de experimentación ni casos clínicos.

Los aumentos compensatorios (también llamados adaptaciones) de la hemodinámica glomerular y el volumen glomerular pueden ser, en realidad, maladaptativos en determinados casos, como muestra esta figura.

Diagnóstico Precoz de Enfermedad Renal Progresiva

Las concentraciones séricas de urea y creatinina se utilizan como sucedáneos para calcular la TFG, pero no se elevan hasta que un mínimo del 75% de la masa de nefronas deja de funcionar. Los perros y gatos con una enfermedad renal crónica progresiva no suelen exhibir signos clínicos hasta que han perdido al menos un 50 a 67% de la masa renal, con aparición de poliuria y polidipsia antes de la aparición de azotemia. La capacidad de producción de orina a concentraciones máximas se pierde de forma progresiva a medida que la masa renal desciende por debajo del 50%, y llega a la isostenuria (densidad urinaria de 1.007-1.017) cuando se ha perdido un 67% o más masa renal. El desarrollo de signos clínicos, orina poco concentrada y azotemia ocurren tras la pérdida sustancial de masa renal funcional.

El intervalo de concentraciones séricas normales de creatinina es amplio cuando tenemos en cuenta a grupos de perros o gatos, pero es mucho más estrecho para un animal en concreto. La *International Renal Interest Society* (IRIS) ha recomendado que el límite superior para la concentración sérica normal de creatinina sea inferior a 1,4 mg/dl para perros y a 1,6 mg/dl para gatos. Estos límites superiores son sustancialmente inferiores a los usados por casi todos los laboratorios comerciales. Si usamos estos valores, detectaremos antes la enfermedad renal en más animales, pero incluiremos a algunos animales normales en este grupo en base solo a esta magnitud de la creatinina sérica. Con la mayor atención prestada al bienestar y las exploraciones geriátricas que incluyen pruebas laboratoriales podremos detectar la tendencia individual a cambios en la creatinina sérica SI usamos el mismo laboratorio para medirla. El análisis de la concentración sérica de creatinina por el mismo laboratorio y usando la misma muestra suele ser bastante repetible, mientras que puede haber una varianza mayor si la medimos en laboratorios distintos. El aumento secuencial de la creatinina sérica dentro del intervalo normal puede sugerir una pérdida progresiva de masa renal.

La observación de cambios en el grado de concentración máxima de la orina puede proporcionar pistas tempranas de la disminución de la masa de nefronas. Las muestras de orina de la mañana (antes de comer

y beber) suelen tener la mayor densidad en perros, a menudo con densidades superiores a 1.040. A lo largo del día se producen variaciones sustanciales en la densidad de la orina en perros en función del tiempo transcurrido desde la comida, bebida o práctica de ejercicio. En gatos hay una variabilidad inferior a lo largo del día. Los gatos con riñones normales que comen mayoritariamente alimentos secos, suelen producir orina con una densidad superior a 1.035. Se recomienda usar el límite de 1.040 como menos probable de padecer enfermedad renal sustancial en los que tienen una azotemia en el límite; en perros es de 1.030. Los urianálisis seriados con densidades descendientes pueden indicar pérdida de masa renal.

La proteinuria en ausencia de sedimento urinario activo es un marcador temprano de muchas enfermedades renales progresivas generalizadas. El desarrollo de proteinuria renal suele preceder a la aparición de orinas diluidas y azotemia. La proteinuria detectada mediante tiras reactivas puede ser falsa positiva por el efecto de la orina muy concentrada y falsa negativa en aquellos con orinas muy diluidas. Los métodos de tiras reactivas miden mayoritariamente la albúmina urinaria y dan positivo cuando hay más de 20 o 30 mg/dl. Una lectura positiva de proteína en tiras reactivas tiene más importancia como indicadora de proteinuria importante cuando la orina es menos concentrada. La relación entre proteína y creatinina en orina (PCU) elimina el efecto confuso de la concentración o dilución de la orina en la medición de proteínas puesto que la creatinina urinaria sirve de marcador neutralizante; es una medición sin unidades. La proteína medida incluye la albúmina y las globulinas. Una PCU normal es inferior a 0,4; este valor de corte permite detectar la proteinuria de forma temprana. La PCU también sirve para monitorizar el tratamiento. La magnitud de la PCU se correlaciona en líneas generales con el tipo de enfermedad glomerular presente. La microalbuminuria (MA) usa métodos específicos de captura ELISA para perros y gatos para medir la albúmina urinaria. La MA está diseñada para detectar albúmina urinaria de 1-30 mg/dl; se diluye la orina a una densidad estándar 1.010 antes de medirla. La MA en perros normales es de menos de 2 mg/dl, valorada como no detectable. La MA puede medirse en la clínica y dar resultados de positividad o negatividad; la positividad leve, moderada o elevada se define posteriormente mediante la profundidad de reacciones colorimétricas. La MA mandada a laboratorios de referencia puede proporcionar resultados en mg/dl, más precisos. En enfermedad renal progresiva generalizada, la MA es el primer marcador de proteinuria que se vuelve positivo, seguido de la PCU, y luego de las tiras reactivas. La MA es muy sensible en la detección de proteinuria en etapas iniciales de enfermedad renal, pero su presencia no significa necesariamente que el animal tenga un daño renal progresivo y acabe desarrollando una insuficiencia renal.

Control Alimentario

Han surgido estudios médicos basados en evidencias de perros y gatos con insuficiencia renal crónica que demuestran los efectos saludables de la modificación de la dieta. Las dietas veterinarias "que no causan daños renales" suelen ser restringidas en proteínas, fósforo, calcio, y sodio y están suplementadas con hidratos de carbono, fuentes de alcali (citrato potásico) y ácidos grasos poliinsaturados en una relación favorable de ácidos grasos omega 6 : omega 3. Tradicionalmente, los beneficios de estas dietas se atribuyen a los conocidos efectos protectores de la restricción de fósforo en la dieta (con o sin disminución de PTH), pero las dietas con un contenido mayor de ácido eicosapentanoico también pueden conferir protección. Comparadas con las dietas medias de las tiendas para animales, las dietas renales veterinarias tienen una restricción proteica de 1/2 a 1/3, mientras que la de fósforo es de un 70 a 80%. Las dietas enlatadas suelen ser más restringidas en fósforo que sus homólogas secas y existen diferencias sustanciales entre los productos disponibles. Los alimentos secos, no los húmedos, para gatos tienen un suplemento de potasio de casi el doble del nivel de las dietas de mantenimiento, aparentemente para evitar la nefropatía hipopotasémica. En la página Web de *Nutrition Support Services* de la Universidad del Estado de Ohio (<http://www.nssvet.org/>) está disponible la comparativa de la ingestión de nutrientes en base a mg/100 kCal de energía consumida para perros y gatos que reciben dietas veterinarias.

La restricción proteica debe ser tenida en cuenta cuando persiste una azotemia de moderada a grave en un estado de buena hidratación. El clínico debería conseguir un equilibrio entre la reducción de la ingesta de proteínas y las ganas de comer del animal. El mantenimiento de un peso corporal y una concentración sérica de albúmina estable sugiere que hay una ingestión adecuada de calorías y proteína, mientras que el declive progresivo del peso y la concentración sérica de albúmina sugieren malnutrición o progresión de la enfermedad, y son indicaciones para el aumento de la proteína ingerida. Si es posible, el animal debería aclimatarse a la nueva dieta siempre que el apetito sea razonablemente bueno. Estudios recientes han demostrado el beneficio de la administración de dietas renales modificadas comercializadas a perros y gatos con una IRC para una prolongación de la supervivencia de al menos el doble en comparación con una dieta de mantenimiento y para reducir el número de episodios de crisis urémicas.

En un estudio retrospectivo no aleatorio. Los gatos con una IRC alimentados con dietas veterinarias restringidas en proteína y fósforo sobrevivieron una media de 633 días en comparación con los 264 días para los gatos alimentados con una dieta comercial. En otro estudio retrospectivo no aleatorio con gatos con IRC alimentados con 7 dietas renales modificadas comerciales, el tiempo de supervivencia fue de 16 meses para los gatos que recibían dietas modificadas en lugar de 7 meses para los alimentados con dietas de mantenimiento, y la dieta asociada al mayor periodo de supervivencia (23 meses) tenían un contenido relativamente elevado de ácido eicosapentanoico. En un estudio clínico prospectivo, aleatorio y ciego, la alimentación de una dieta renal fue mejor para la minimización de episodios urémicos y tasas de mortalidad en gatos en fase 2 o 3 de enfermedad renal crónica no proteinúrica, no hipertensiva y espontánea que la alimentación con una dieta de mantenimiento para adultos. Hubo muertes no relacionadas con la ERC o

crisis urémicas en los gatos alimentados con dietas renales durante los 24 meses del estudio, a diferencia del 22% de muertes y 26% de crisis urémicas en el grupo de gatos ECR que se alimentaban con dietas de mantenimiento.

En un estudio clínico prospectivo, ciego y aleatorio, los perros con insuficiencia renal leve a moderada alimentados con dieta renal tuvieron una supervivencia media de 594 días y menos crisis urémicas en comparación con la supervivencia media de 188 días en perros alimentados con una dieta de mantenimiento. Los resultados observados fueron compatibles con una velocidad inferior de progresión de la enfermedad renal en los perros que recibieron la dieta modificada.

Los pacientes con IRC son menos flexibles a la hora de ajustarse a cambios en la carga de sodio de las dietas, y muchas dietas comerciales para animales de compañía proporcionan más sodio del necesario (a menudo un 1%). Los productos comerciales para perros y gatos con IRC proporcionan un 0,2-0,3% de sodio. El cambio gradual a una dieta renal genera una restricción gradual de sodio. La restricción excesiva de sodio en gatos con una masa renal reducida puede generar una reducción de la TFG, potasuria inadecuada, y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona sin tener efectos beneficiosos sobre la presión sanguínea sistémica. El grado de restricción de sodio de las dietas renales puede justificar la reconsideración de su uso en algunos casos.

Hiperparatiroidismo Renal Secundario (HPTH-2°)

El hiperparatiroidismo renal secundario ocurre cuando la síntesis y secreción de PTH son excesivas como consecuencia de la enfermedad renal. La PTH excesiva es un tóxico urémico importante pero la falta de estimulación adecuada de los receptores de calcitriol en muchos tejidos también contribuye al síndrome porque hay receptores para calcitriol en casi todos los tejidos. La secreción elevada de PTH en las células paratiroides además de la elevación del número de células por hiperplasia paratiroidea deriva en una mayor circulación de PTH. El factor más importante que deriva en la secreción incontrolada de PTH en los pacientes urémicos es el déficit de calcitriol. En enfermedad renal, hay menos células sanas del túbulo proximal que contengan el sistema enzimático mitocondrial 1α -hidroxilasa necesario para formar calcitriol a partir de su precursora 25-hidroxivitamina D. La pérdida de nefronas durante la IRC se calcula habitualmente por la magnitud del aumento de creatinina sérica. Se ha demostrado una relación entre la elevación de la creatinina sérica con la disminución del calcitriol sérico en perros. El calcitriol sanguíneo reducido disminuye la absorción intestinal de calcio, derivando en hipocalcemia. Cuando la concentración de iCa disminuye, se estimula la secreción de PTH. En IRC inicial, una versión modificada de la hipótesis de la "compensación" del calcitriol hace hincapié en el papel del déficit de calcitriol causado mayoritariamente por la inhibición de la síntesis de calcitriol por el fósforo. La concentración aumentada de PTH puede restaurar el calcitriol y iCa en las primeras etapas de IRC, cuando quedan suficientes células tubulares proximales capaces de sintetizar calcitriol.

A medida que la TFG disminuye en la IRC tardía, hay un mayor aumento de la concentración sérica de fósforo, de modo que las interacciones de las leyes de masas contribuyen a disminuir el iCa, estimulando más la producción de PTH. Como consecuencia del fósforo sérico marcadamente elevado, habrá una mayor reducción de la actividad de la 1α -hidroxilasa, responsable de la síntesis de calcitriol. Además, la pérdida absoluta de casi todas las células tubulares proximales hace que ya no pueda seguirse con la síntesis adecuada de calcitriol. Llegado este punto, la concentración notablemente elevada de PTH que sigue no permite restaurar la normalidad en las concentraciones de calcitriol.

Restricción de fósforo y Tratamiento con Quelantes de Fosfato Intestinal del HPTH-2°

Se ha demostrado que la restricción temprana de fósforo en la dieta en IRC en perros y gatos recorta o revierte el hiperparatiroidismo secundario renal. Cuando se diagnostica IRC, se inicia la restricción de fósforo administrando una dieta baja en fósforo y proteínas. La restricción de fósforo puede disminuir el fósforo sérico y los niveles de PTH por sí sola en algunos perros y gatos con enfermedad renal crónica o insuficiencia renal temprana. La PTH disminuida se consigue disminuyendo el catabolismo y aumentando la síntesis de calcitriol. Actualmente no existen dietas disponibles que solo tengan restringido el fósforo, por lo que la restricción del fosfato alimentario suele conseguirse restringiendo las proteínas de origen animal.

En un estudio con gatos con IRC natural, se controló de forma satisfactoria el hiperparatiroidismo secundario renal mediante restricción del fósforo de la dieta; un tercio de los gatos también necesitó tratamiento con quelantes de fósforo. Los tiempos de supervivencia en gatos con ERC que comen dietas renales fue el doble que el de los que comen dietas de mantenimiento – este efecto se atribuye al control del fósforo y de la PTH. Las dietas renales pueden aportar una restricción suficiente durante las primeras etapas de ERC, pero a menudo se necesitan quelantes de fósforo. Deberían prescribirse la dieta y los quelantes por su efecto en los niveles séricos de fósforo y PTH. Es deseable tener concentraciones séricas normales de fósforo, pero eso no garantiza que la PTH sea normal. Los agentes quelantes de fósforo deberían administrarse con las comidas o en las 2 horas siguientes para maximizar la captación del fósforo de la dieta.

Los quelantes de fósforo orales usados habitualmente son el hidróxido de aluminio, carbonato cálcico y acetato cálcico, pero no hay ningún fármaco captador de fósforo registrado en medicina veterinaria. La dosis inicial de estos quelantes es de aproximadamente 90 mg/kg/día, y debería ajustarse tras la evaluación periódica de las concentraciones séricas de fósforo en una muestra de sangre obtenida tras un ayuno de 12

horas. Debe monitorizarse a los animales para el desarrollo de hipercalcemia si se usan quelantes de fósforo que contengan calcio, sobre todo si se está administrando calcitriol de forma concurrente. Las sales de aluminio han sido los quelantes de fosfato usados de forma generalizada en medicina veterinaria. Son buenos quelantes del fosfato luminal, pero se sabe que la exposición al aluminio es tóxica en humanos con insuficiencia renal y en algunos estudios animales experimentales. No hay una dosis segura conocida de sales de aluminio para humanos con ERC. Las sales de calcio son una alternativa a las sales de aluminio, pero no captan el aluminio intestinal tan bien como las de aluminio y tienen el problema potencial de desarrollo de hipercalcemia ionizada. El acetato de calcio es mejor captador de fósforo que el carbonato cálcico y la frecuencia de hipercalcemia es menor con esta sal. Las sales de calcio pueden ser mejores que otros quelantes intestinales de fósforo si el calcio ionizado está moderada a intensamente reducido. En medicina humana se han desarrollado quelantes intestinales de fosfato alternativos por la preocupación por la acumulación de aluminio y desarrollo de hipercalcemia. El HCl de Sevelamer es un quelante de fósforo que no contiene aluminio ni calcio. Su potencial de captación de vitaminas en el tracto gastrointestinal hace que sea recomendable administrar un suplemento vitamínico durante el tratamiento. El carbonato de lantano es otro quelante de fósforo que no contiene calcio ni aluminio y que actualmente es bastante popular en nefrología humana.

En algunos países se han registrado dos suplementos nutricionales diseñados para limitar la absorción intestinal de fósforo en gatos. Epakitin® (Vetoquinol) contiene quitosán y carbonato cálcico como quelantes de fósforo para gatos. Un pequeño estudio en gatos con IRC ha demostrado el efecto del producto en la disminución del fósforo sérico en los gatos que comían una dieta normal y tras 35 días. El carbonato de lantano ha sido aprobado recientemente como suplemento nutricional para gatos en Europa y Japón (Renalzin®, Bayer Animal Health) diseñado para limitar la absorción de fósforo. Varios estudios han demostrado la capacidad de este producto para limitar la absorción intestinal de fosfato de las dietas de mantenimiento y de dietas renales veterinarias tanto en gatos normales como en gatos con una función renal reducida.

El retorno del fósforo sérico a la normalidad no garantiza que los niveles de PTH vuelvan a la normalidad porque la restricción de fósforo solo funciona en los individuos que tienen una maquinaria tubular activa suficiente para sintetizar calcitriol una vez que se elimina el efecto inhibitorio del fósforo excesivo. El retorno del fósforo sérico al intervalo de normalidad es un objetivo inicial, pero conseguir concentraciones en el intervalo inferior a medio proporciona beneficios añadidos en el control de la PTH.

Calcitriol como Tratamiento del HPTH-2° y Reposición Hormonal (Activación del Receptor de Calcitriol)

Los tratamientos con calcitriol ayudan a disminuir la PTH o previenen su aumento en los animales con hiperparatiroidismo secundario renal. Esto ocurre mayoritariamente por los efectos genómicos de bloqueo de la síntesis de PTH además del leve efecto calcémico y el efecto antiproliferativo que previene la hiperplasia de la glándula paratiroides. Durante el tratamiento con calcitriol de los pacientes con IRC, resulta ideal monitorizar simultáneamente el calcio sérico ionizado y las concentraciones séricas de fósforo y PTH para documentar el control satisfactorio y seguro del hiperparatiroidismo secundario renal. La dosificación precisa puede hacer necesario una formulación magistral.

El calcitriol no debería administrarse hasta que se haya controlado la hiperfosfatemia. Si el producto de solubilidad Ca x P es superior a 60-70, se evitará el calcitriol por el riesgo de mineralización de tejidos blandos. Los efectos beneficiosos del calcitriol también quedan amortiguados en la glándula paratiroides cuando el calcio ionizado permanece bajo. La restricción de fósforo mejora la inhibición del sistema 1 α -hidroxilasa renal, lo que deriva en una síntesis endógena potenciada de calcitriol y la subsiguiente inhibición de la síntesis de PTH. Se ha observado que la eficacia del calcitriol en el control del hiperparatiroidismo mejora en pacientes en los que se ha disminuido la concentración sérica de fósforo. La suplementación de calcitriol en IRC se diseñó inicialmente como tratamiento diario de por vida en pacientes veterinarios mientras se mantuviese un fósforo sérico en el intervalo normal y no aumentase el calcio sérico. La mayoría de los pacientes con IRC temprana y concentraciones de creatinina entre 2 y 2,5 mg/ml revierten de forma efectiva el hiperparatiroidismo o lo previenen con dosis de calcitriol de 2,5-3,5 ng/kg/día. Raramente se emplean dosis inferiores a 2,5 ng/kg, y en ocasiones se emplean dosis de hasta 6 ng/kg/día cuando las dosis inferiores no pueden disminuir la PTH. Tras recibir la dosis inicial durante 2 meses, la reevaluación de la concentración sérica de PTH indicará si es necesario incrementar la dosis de calcitriol. El calcitriol se elabora en cápsulas (250 y 500 ng) y en líquido (1000 ng/ml). Puede ser necesario recurrir a fórmulas magistrales para conseguir una dosificación precisa.

Recientemente se demostró un efecto saludable del tratamiento con calcitriol en IRC en un estudio controlado con placebo con 37 perros. Se ajustó la dosis de calcitriol en base a mediciones seriadas de calcio ionizado y PTH, y fueron de entre 0,75 y 5,0 ng/kg/día. A lo largo de 1 año hubo una reducción significativa en la tasa de mortalidad en el grupo que recibía calcitriol (28%) en comparación con el grupo placebo (63% de mortalidad). Entre los perros que recibieron calcitriol, la supervivencia media fue de 365 días, en lugar de la media de 250 días de los que recibieron placebo (Polzin, 2205). Así, el tratamiento con calcitriol tiene efectos clínicos beneficiosos en perros con enfermedad renal crónica. Los mismos investigadores realizaron estudios similares en gatos y llegaron a la conclusión que el tratamiento de calcitriol no presenta ventajas en gatos con IRC, pero el estudio solo hizo un seguimiento de los gatos durante 1 año. Para poder demostrar una diferencia en el efecto del tratamiento, si la hay, los estudios en gatos con IRC deberían durar un

mínimo de 2 y posiblemente 3 años dada la naturaleza lenta de la progresión de la enfermedad renal crónica en esta especie.

Según los estudios recientes de medicina basada en evidencias en pacientes clínicos y los datos de humanos y animales experimentales, el control del hiperparatiroidismo debería incluirse en el protocolo estándar de cuidados. Es probable que los regímenes de dosificación a días alternos, más que diarios, acaben siendo estándares puesto que hay menos hipercalcemia si se emplea este protocolo.

Inhibidores ECA para Reducir la Progresión de la IRC

La angiotensina II tiene un papel fisiopatológico en la proteinuria y en la progresión de la enfermedad renal. También puede tener un papel en la progresión de las enfermedades renales no proteinúricas. La enzima convertidora facilita la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I ya sea localmente en el riñón, a través del borde en cepillo de los túbulos proximales, o a través de los endotelios sistémicos. La actividad angiotensina II en los riñones causa vasoconstricción de las arteriolas glomerulares, con un efecto preferente en la arteriola eferente respecto de la aferente. La vasoconstricción de la arteriola eferente sin que haya cambios en la arteriola aferente aumenta la presión capilar intraglomerular, proceso que se ha asociado a un aumento de tráfico de macromoléculas en el mesangio, con una proliferación resultante de células mesangiales y un aumento de la matriz mesangial (glomeruloesclerosis). La angiotensina II tiene efectos no hemodinámicos potencialmente importantes porque puede actuar como factor de crecimiento y estimular otros factores de crecimiento que influyen en el crecimiento vascular y tubular renales.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (p.ej. enalapril, benazepril) pueden tener efectos protectores en pacientes con enfermedad renal crónica por su capacidad de bloqueo de los efectos adversos de la angiotensina II. La inhibición ECA reduce la presión hidráulica capilar glomerular al disminuir la resistencia arteriolar postglomerular. La proteinuria disminuye de forma secundaria a la disminución de las fuerzas hidráulicas glomerulares y se limita el desarrollo de glomeruloesclerosis cuando se disminuye el tráfico de proteínas a través del glomérulo. Las nefronas restantes en animales con IRC sufren hipertensión glomerular que puede obtener beneficios de la reducción de las fuerzas transglomerulares. Un efecto beneficioso potencial adicional de la inhibición ECA es la mejoría en el control de la presión sanguínea sistémica. Este efecto beneficioso debe equilibrarse frente al potencial de empeoramiento de la azotemia porque la presión glomerular provee la fuerza de funcionamiento para la TFG en las "supernefronas".

En un estudio de 6 meses con perros con azotemia modesta y proteinuria de moderada a grave, el tratamiento con enalapril (0,5 mg/kg PO q12-24h) redujo la proteinuria (medido por la relación proteína / creatinina en orina), disminuyó la presión sanguínea y frenó la progresión de la enfermedad renal en perros con glomerulonefritis demostrada mediante biopsia en comparación con los animales tratados con placebo. Los resultados de este estudio proporcionaron evidencias clínicas suficientes para hacer que el uso de IECA sea estándar en nefropatías con pérdida de proteínas en perros como consecuencia de glomerulonefritis.

El benazepril tiene registro para el tratamiento de IRC en muchas regiones del mundo (Fortekor®), pero no en los EE.UU. La supervivencia media de los gatos tratados con benazepril en un estudio fue de 501 días vs. los 391 de los gatos tratados con placebo, pero este efecto no fue suficiente importante estadísticamente. Cuando se estudió el subgrupo de los gatos con proteinuria (PCU > 1,0), la supervivencia no mejoró significativamente en los tratados con benazepril (401 días en los gatos tratados con benazepril respecto de los 126 días para los gatos control). El benazepril reduce de forma consistente la proteinuria en varias etapas de la enfermedad renal crónica en gatos, y en otro estudio estabiliza a los gatos en fase IRIS 2 y 3 con mayor frecuencia que a los gatos tratados con placebo.

Hipertensión

Es fundamental que los perros y gatos se encuentren en un entorno tranquilo antes y durante la medición de la presión sanguínea. Los gatos son especialmente propensos al "síndrome de la bata blanca", lo que dificulta saber si un gato es realmente hipertenso. Se realizan varias mediciones hasta que haya menos de un 10% de variación entre ellas – la media de estas 5 mediciones es la que se considera como presión sanguínea de aquel animal.

La prevalencia de hipertensión sistémica en perros y gatos con IRC va del 30 al 75% de los pacientes afectados cuando se mide indirectamente; la prevalencia de hipertensión es mayor en animales con enfermedad glomerular y proteinuria. La hipertensión sistémica es un factor de riesgo para la progresión de IRC en personas y ratas. Evidencias recientes sugieren que también es cierto para perros y gatos con IRC. La presión de perfusión en los glomérulos restantes durante IRC se eleva (vasodilatación de las arteriolas aferentes por el fenómeno de la supernefrona) y el miedo es que la presión sanguínea elevada se transmita a los lechos vasculares glomerulares y cause más daño. Es probable que la presión sanguínea sistémica se transmita a los vasos glomerulares, lo que promueve un daño ulterior.

Un estudio clínico con perros con IRC demostró que los perros con hipertensión sistémica han perdido gradualmente la función renal cuando se les diagnostica a mayor velocidad que los perros con una presión sanguínea sistémica intermedia o baja. La progresión más rápida ocurre en perros con una presión

sanguínea inicial superior a 160 mmHg, aunque la presión siguió elevada en 10 de los 11 perros a pesar del tratamiento antihipertensivo. Los del grupo de presión elevada tenían un riesgo 3 veces mayor de sufrir crisis urémica que los del grupo de presión baja y un riesgo de muerte relacionada con el riñón mucho mayor. La proteinuria, medida con la relación entre proteína y creatinina urinarias, era mayor en perros con IRC e hipertensión (Jacob 2003). La correlación de la hipertensión arterial no regulada con la progresión de la IRC no ha sido establecida en gatos. Los gatos con hipertensión sistémica consecuencia de varias causas han demostrado vivir más tiempo cuando sus presiones sanguíneas se controlan adecuadamente.

Los pacientes con lecturas de presión sanguínea sistólica constantemente por encima de 170 mmHg o los que tienen presiones sanguíneas anormalmente elevadas y lesiones fúndicas compatibles con retinopatía hipertensiva (p.ej. desprendimiento de retina, exudación serosa intraretiniana, hemorragias retinianas, tortuosidad arterial, y edema de retina) son candidatos para el tratamiento antihipertensivo. La monoterapia antihipertensiva con IECA (enalapril, benazepril), antagonistas betaadrenérgicos (atenolol, propanolol) o antagonistas alfa-1 adrenérgicos (prazosina) puede disminuir la presión sanguínea. Los diuréticos y restricción de sodio no son efectivos en hipertensión grave.

En perros con enfermedad renal y hipertensión suele recomendarse el enalapril (0,5-1,0 mg/kg PO q12h) porque puede conseguir una protección intrarenal (reducción de la proteinuria, limitación de la esclerosis glomerular y freno de la progresión) además de la disminución de la presión sanguínea sistémica. La hipertensión de origen renal puede necesitar dosis mucho mayores de IECA, y a menudo se necesita añadir un segundo agente para el tratamiento efectivo. El enalapril no es muy efectivo para el tratamiento de hipertensión en gatos. El bloqueante de los canales de calcio amlodipina se ha usado con éxito en el control de la hipertensión en gatos a dosis de 0,625 a 1,25 mg/kg PO q24h. Debe programarse revisiones a la semana de haber iniciado el tratamiento. Los efectos adversos (incluyendo la hipotensión) son muy infrecuentes en gatos tratados con amlodipina. En un estudio reciente, la amlodipina controló la hipertensión en casi un 60% de los gatos con IRC tratados durante un periodo de 3 meses o más (Elliot 2001). Los efectos secundarios de los antihipertensivos incluyen la hipotensión y la reducción del flujo sanguíneo hacia los riñones. En algunos animales, parece que la presión sanguínea sistémica elevada ayuda a conseguir la TFG puesto que al tratar de forma satisfactoria la hipertensión, la TFG disminuye y se elevan la urea y la creatinina. En otros, la TFG se eleva al tiempo que disminuye la hipertensión sistémica. Deberían programarse revisiones a la semana de tratamiento. Parece que la hipertensión se controla más fácilmente en gatos que en perros, que a menudo requieren más de un agente para conseguir la presión sanguínea deseada.

Control de la Proteinuria

La detección de proteinuria es un índice diagnóstico en gatos con IRC. Según la teoría de la hipertensión glomerular que ocurre en las "supernefronas" del riñón adaptado, el acceso de las proteínas al líquido tubular y al mesangio crea un daño renal adicional. La magnitud de la proteinuria es función de la integridad de la barrera glomerular, TFG, capacidad de reabsorción tubular, y efectos de las presiones sanguíneas intraglomerular y sistémica elevadas.

Los gatos con IRC tienen un mayor riesgo de muerte o eutanasia cuando la PCU es de 0,2 a 0,4 en comparación con los que la tienen por debajo de 0,2, y aumenta más en gatos con PCU > 4,0. El pronóstico de supervivencia está influido por la PCU a pesar de que tradicionalmente se pensó que era por la proteinuria de baja intensidad. No se ha estudiado de forma específica el efecto sobre la supervivencia de los tratamientos que disminuyen la proteinuria.

Dado que la proteinuria de baja intensidad es un factor de riesgo de muerte en gatos, sería prudente pensar en tratamientos que disminuyan la cantidad de proteinuria en los que tienen enfermedad renal crónica y IRC. Se ha visto que el benazepril reduce la PCU en gatos con IRC en dos estudios recientes. Los gatos tratados con benazepril en un estudio no pasaron de la fase IRIS 2 o 3 a la siguiente tan rápidamente como los tratados con placebo durante más de 6 meses. A pesar de la reducción de la proteinuria en gatos con ERC y PCU inicial > 1,0 en otro estudio, no se halló un aumento significativo de los gatos tratados con benazepril respecto de los tratados con placebo.

En un estudio con perros con IRC natural, los riesgos relativos de desarrollo de crisis urémicas y muerte fueron aproximadamente 3 veces mayores en perros con PCU \geq 1,0 respecto de los perros con PCU < 1,0. El riesgo relativo de un resultado adverso fue aproximadamente 1,5 veces mayor por cada incremento de 1 unidad en la PCU. La función renal disminuyó de forma más intensa en perros con una PCU inicial \geq 1,0 que en los perros con PCU < 1,0.

Sustitución Hormonal: Eritropoyetina

Se ha empleado la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) para corregir con éxito la anemia no regenerativa en gatos con ERC. Los animales tratados experimentaron la resolución de la anemia, ganancia de peso, apetito mejorado, pelo mejorado, aumento de la alerta y una mayor actividad. El tratamiento puede iniciarse en gatos con un hematocrito inferior al 20% si hay signos de anemia y causan problemas. La dosis inicial es de 100 U/kg SC 3 veces por semana. Debe evitarse el déficit de hierro monitorizando los niveles del ión y la capacidad de unión total de hierro y proporcionando un suplemento oral de sulfato férrico (5 a 50 mg por gato y día). Cuando se alcanza el extremo inferior del intervalo objetivo de hematocrito

(30-40%), se reduce la frecuencia de administración a dos veces por semana. Según la gravedad de la anemia, serán necesarias 3-4 semanas de tratamiento para llegar a este intervalo. Aunque inicialmente es efectiva para corregir la anemia en IRC, la eritropoyetina está asociada a formación de anticuerpos en hasta un 50% de los perros y gatos tratados tras 1 a 3 meses de tratamiento. La anemia resultante puede ser más grave que la anterior al tratamiento porque los anticuerpos inducidos pueden tener reacción cruzada con la EPO original del animal. Se ha aislado el gen EPO en perros, y se ha usado EPO canina recombinante para estimular la eritropoyesis en perros normales y en perros con IRC espontánea. No es tan efectiva en perros con aplasia de glóbulos rojos por tratamiento previo con rhEPO. También se ha producido EPO felina, pero desafortunadamente aparece una aplasia eritrocitaria inexplicable en algunos gatos tratados. Otros efectos adversos observados en perros y gatos tratados con rhEPO son los vómitos, convulsiones, hipertensión, uveítis y reacciones mucocutáneas de tipo hipersensibilidad.

Lecturas seleccionadas

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M: Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *J Vet Intern Med*, 2008.
2. Brown SA, Brown CA, Jacobs G, Stiles J, Hendi RS, Wilson S: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am J Vet Res* 62(3): 375-383, 2001.
3. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 41(6): 235-242, 2000.
4. Elliott J, Barber PJ, Syme HM, Rawlings JM, Markwell PJ. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract* 2001; 42:122-9.
5. Grauer GF, Greco DS, Getzy DM, Cowgill LD, Vaden SL, Chew DJ, Polzin DJ, Barsanti JA: Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Intern Med* 14(5): 526-533, 2000.
6. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Kirk CA, Allen TA, Swanson LL: Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 226(3): 393-400, 2005.
7. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Lekcharoensuk C, Allen TA, Kirk CA, Swanson LL: Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 222(3): 322-329, 2003.
8. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Allen TA, Kirk CA, Neaton JD, Lekcharoensuk C, Swanson LL: Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 220(8): 1163-1170, 2002.
9. Jepson RE, Elliott J, Brodbelt D, Syme HM: Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 21(3): 402-409, 2007.
10. King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhill A, Strehlau G: Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 20(5): 1054-1064, 2006.
11. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G: Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 21(5): 906-916, 2007.
12. Mizutani H, Koyama H, Watanabe T, Kitagawa H, Nakano M, Kajiwara K, King JN: Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *J Vet Intern Med* 20(5): 1074-1079, 2006.
13. Nagode LA, Chew DJ, Podell M: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure : both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clinics North America* November, 1996. (Describes pulse dose method)
14. Plantinga EA, Everts H, Kastelein AM, Beynen AC: Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet Rec* 157(7): 185-187, 2005.
15. Polzin D, Ross S, Osborne C, et al. (2005) Clinical benefit of calcitriol in canine chronic kidney disease [abstract] *J Vet Int Med* 19:433.
16. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR, Koehler LA, Polzin DJ: Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 229(6): 949-957, 2006.
17. Schmidt B, Delpont P, Spiecker-Hauser U: Bay 78-1887, a novel lanthanum-based phosphate binder, decreases intestinal phosphorus absorption in cats. *J Vet Pharmacol Therap* 29((Supplement 1)): 206-207, 2006.
18. Schmidt B, Spiecker-Hauser U, Gropp, J: Effect of Lantharenol® on apparent phosphorus absorption from a conventional feline maintenance diet and a renal diet for cats. *Proc Soc Nutr Physiol* 17:87, 2008.
19. Schmidt B, Spiecker-Hauser U, Murphy M: Efficacy and safety of lantharenol® on phosphorus metabolism in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 22(3): 798, 2008.
20. Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med* 20(3): 528-535, 2006.
21. Wagner E, Schwendenwein I, Zentek J: Effects of a dietary chitosan and calcium supplement on Ca and P metabolism in cats. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 117(7-8): 310-315, 2004.