

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

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR EN EL PERRO

Oscar Cortadellas, DVM, PhD

Clinica Veterinaria Germanías. Gandía, Valencia

INTRODUCCION

Las enfermedades glomerulares (EGs) son una de las principales causas (probablemente la principal en diversas zonas del mundo) de enfermedad renal crónica (ERC) en el perro.¹ Aunque inicialmente afectan tan solo al glomérulo, en muchas ocasiones las lesiones glomerulares son progresivas y terminan afectando al resto de porciones de la nefrona, lo que provoca una reducción de la capacidad funcional del riñón, que si no se diagnostica y trata de modo adecuado acaba siendo irreversible.

Las EGs pueden afectar a animales de cualquier edad. Aunque se considera que son más frecuentes en perros de edad media o avanzada, también pueden aparecer a edades tempranas, sobre todo en razas con tendencia a padecer glomerulopatías familiares (Bull-Terrier, Cocker Spaniel, Montaña de Berna, Greyhound, Shar-pei, Soft Coated Wheaten Terrier..) o en casos de glomerulonefritis (GN) secundarias a enfermedades infecciosas (leishmaniosis, ehrlichiosis..).

La mayor parte de las EGs son secundarias a la existencia de una enfermedad extrarrenal (Figura 1) y se producen como consecuencia de las lesiones provocadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes (o por la formación "in situ" de los mismos) en las paredes de los capilares glomerulares.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico que presentan los perros con una EG es muy variable, lo cual dificulta el diagnóstico clínico de estas patologías. Es posible encontrar animales asintomáticos, casos con signos clínicos característicos de la enfermedad primaria (leishmaniosis, piometra), animales con signos clínicos inespecíficos o con signos asociados con ERC (poliuria/polidipsia, vómitos..). En casos que cursan con hipoalbuminemia severa, las manifestaciones más destacables son la presencia de ascitis y/o edema. Por otra parte, algunos animales son llevados a consulta por presentar un cuadro de disnea aguda o pérdida de función motora derivada de un tromboembolismo. En otros casos, el motivo de consulta está relacionado con la presencia de repercusiones sistémicas de hipertensión arterial secundaria a la EG. Por este motivo, es aconsejable la realización de pruebas diagnósticas para descartar la existencia de una EG en todos aquellos casos en los que existan signos clínicos compatibles o cuando se haya diagnosticado una enfermedad que sea causa de EG.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo del tipo y severidad de la EG se obtiene mediante biopsia, que es la única técnica que permite diferenciar entre las distintas glomerulopatías caninas (amiloidosis, GN membranoproliferativa, GN membranosa, GN mesangioproliferativa, glomeruloesclerosis, nefritis hereditaria, glomerulopatía de cambios mínimos). Sin embargo, la realización de biopsias renales es una práctica poco habitual entre los clínicos, principalmente porque se trata de un procedimiento invasivo y no exento de riesgos.³ Por otra parte, en bastantes ocasiones es necesario que además de ser examinadas bajo microscopía óptica, las muestras sean examinadas (por un patólogo experto en nefrología) con microscopía de inmunofluorescencia y microscopía electrónica.⁴

Todo ello hace que generalmente a nivel clínico el diagnóstico de las EGs esté basado en las manifestaciones clinicopatológicas de la enfermedad.

La proteinuria, debida a la alteración de la barrera de filtración glomerular, es la principal anomalía clinicopatológica en las EGs. En general, la proteinuria glomerular se caracteriza por ser persistente, de moderada a severa en ausencia de hematuria o piuria, y por contener principalmente albúmina, cantidades variables de inmunoglobulinas y proteínas de coagulación (antitrombina III).

Actualmente, la técnica de elección para la evaluación de la proteinuria en animales con sospecha de EG es el cálculo del ratio proteína/creatinina en orina (UPC). Antes de concluir que un animal con proteinuria presenta una EG debe verificarse lo siguiente. En primer lugar, deben excluirse las causas pre/postrenales

de proteinuria (ej. disproteinemias, enfermedades del tracto urinario inferior). En segundo lugar debe demostrarse que la proteinuria es persistente (2-3 determinaciones en 2-4 semanas). Una vez hecho esto, se consideran patológicos valores de UPC ≥ 0.5 ; si oscilan entre 0.5-2 la proteinuria puede ser tanto de origen tubular como glomerular; un UPC ≥ 2 indica que la proteinuria es de origen glomerular.⁵ Además, la determinación del UPC es una herramienta importante para monitorizar la progresión de la lesión renal.^{6, 7} Un estudio en perros con ERC espontánea demostró que los animales con un UPC > 1 tenían un mayor riesgo de presentar crisis urémicas y mayor mortalidad, además de presentar un deterioro más rápido de la función renal.⁸

La existencia de una EG puede sospecharse también en base a la valoración de la microalbuminuria (MA). En veterinaria se define la MA como la presencia de 1-30 mg/dL de albúmina en orina.^{6, 7} Estas concentraciones de albúmina no son detectables mediante las tiras colorimétricas tradicionales. Existen evidencias que demuestran que en animales con glomerulopatías hereditarias y con dirofilariosis experimental la aparición de microalbuminuria precede a la elevación del UPC.⁹⁻¹¹ Por lo tanto, la determinación de la MA resulta útil cuando se sospeche la existencia de EG y los resultados del UPC sean normales. Sin embargo hay que tener en cuenta que un resultado positivo no indica necesariamente la existencia de una EG, sino que puede darse en otras patologías.¹² El único test comercializado para la evaluación de la MA en el entorno clínico es semicuantitativo. Por ello, si se obtiene un resultado positivo, debe confirmarse su persistencia y posteriormente cuantificarse el resultado en un laboratorio de referencia. Una vez establecido el diagnóstico de EG, la evaluación del paciente debe completarse con un hemograma, perfil bioquímico completo y determinación de la presión arterial.

La hipoalbuminemia (debida a proteinuria severa) es un hallazgo frecuente en perros con EG.¹³ La presencia de un síndrome nefrótico (hipoalbuminemia, proteinuria, hipercolesterolemia y edema/ascitis) indica que existe una EG. Sin embargo, su aparición no es demasiado frecuente y según un estudio puede afectar al 15% de los casos, mientras que el síndrome nefrótico incompleto puede estar presente en el 49% de los animales.¹³ La presencia de isostenuria y azotemia en animales con EG es variable y depende de la evolución de la lesión glomerular. Otros hallazgos de laboratorio (todos ellos relacionados con fenómenos de hipercoagulabilidad) incluyen disminución de los niveles de antitrombina III, hipercolesterolemia, hiperfibrinogenemia y trombocitosis.

Entre el 55-61% de los perros con EG pueden presentar hipertensión arterial sistémica (HAS).¹⁴⁻¹⁵ La HAS puede provocar la aparición de lesiones (esclerosis glomerular, atrofia glomerular, patologías tubulares, fibrosis intersticial) que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal. Así mismo, la HAS es responsable de la aparición de lesiones a nivel cardíaco (hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, arritmias ventriculares, insuficiencia mitral y/o aórtica...), ocular (desprendimiento de retina, hemorragias retinianas y vítreas, hipema, glaucoma...) y nervioso (convulsiones, cambios comportamiento, muerte súbita) que pueden coexistir con la EG.

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de las EGs es frenar/revertir la progresión de la lesión glomerular con el objeto de evitar que se produzca una ERC irreversible. Para lograrlo, el clínico dispone de diversas herramientas terapéuticas.

Identificación de la causa primaria

Tal y como se ha expuesto, muchas EGs son secundarias a una enfermedad extrarrenal, por lo que la identificación y corrección de la misma mejora el pronóstico de estos pacientes. Desgraciadamente, en muchas ocasiones esto no es posible, bien porque no se identifica la causa o bien porque ésta no puede ser eliminada. En un estudio retrospectivo realizado en 106 perros con EG, no se identificó la causa de la misma en un 43% de ellos, mientras que en el 19% la EG era secundaria a una neoplasia.¹⁴

Por otra parte, sin una biopsia renal no es posible el establecimiento de tratamientos específicos en función del diagnóstico histológico, lo que puede tener una gran importancia en la evolución de la enfermedad. En la mayoría de ocasiones el manejo de las EGs consiste en medidas de soporte (tratamiento antiproteínúrico, control de la presión arterial y reducción de la respuesta glomerular al depósito de los inmunocomplejos). Sin embargo, en aquellos casos en los que la evolución del caso no sea la esperada con el tratamiento de soporte, debe recomendarse la realización de una biopsia renal.

Tratamiento inmunosupresor

Tradicionalmente se ha recomendado el uso de drogas inmunosupresoras, (principalmente corticoides, pero también ciclosporina y azatioprina) en el manejo de las EGs. Sin embargo se ha descrito una relación entre hiperadrenocorticismos/exposición prolongada a corticoides exógenos y el desarrollo de GN y fenómenos tromboembólicos.^{13, 16} Además, las escasas evidencias publicadas en veterinaria indican que en general, el uso de estas drogas no se asocia con efectos beneficiosos en el manejo de la GN o que incluso pueden

acelerar la progresión de la enfermedad.¹⁷ Por ello, los fármacos inmunosupresores no deben usarse de modo sistemático en el tratamiento de las EG.

Sin embargo, hay algunas situaciones en las que su uso puede ser beneficioso. Por ejemplo, en aquellos casos en que la EG este causada por una enfermedad que responda a la terapia inmunosupresora (ej. Lupus eritematoso sistémico). Por otra parte, es posible que al igual que ocurre en medicina humana, algunas GN caninas respondan a la terapia inmunosupresora (GN de cambios mínimos o glomerulopatía membranosa). Por ello, resulta imprescindible identificar la causa de la EG y/o realizar una biopsia previa antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor.

Reducción de la respuesta glomerular al depósito de inmunocomplejos

En animales con GN se ha detectado un aumento en la excreción urinaria de tromboxano procedente de las plaquetas que son atraídas hacia el glomérulo renal y se cree que esto puede jugar un papel importante en la patogénesis de las GN.¹⁸ Por ello, se recomendó el uso de inhibidores de la tromboxano sintetasa en el manejo de la GN canina. En ausencia de un inhibidor específico, puede emplearse ácido acetilsalicílico (0.5 mg/kg/12-24h) con el objeto de disminuir la agregabilidad plaquetaria y la inflamación glomerular.¹⁸ Aunque no existen muchas evidencias clínicas respecto a su efectividad, su uso a estas dosis es bastante seguro y está exento de efectos secundarios.¹⁹ Además, el tratamiento con ácido acetilsalicílico reduce el depósito intraglomerular de fibrina y puede resultar útil en la prevención de fenómenos tromboembólicos.¹⁹

Tratamiento antiproteinúrico

Existen evidencias que demuestran que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) reducen la severidad de la proteinuria y la progresión de la EG. En perros nefrectomizados y con diabetes experimental, los IECAs reducen la hipertrofia glomerular y la proteinuria.²⁰ En perros con EG familiar el tratamiento con un IECA, disminuyó la proteinuria y la severidad de las lesiones glomerulares. Además, mejoró la función renal y la supervivencia comparado con un placebo.²¹ Por último, un estudio multicéntrico, prospectivo y doble-ciego, realizado en perros con GN espontánea mostró que la adición de un IECA al tratamiento con dieta renal y ácido acetilsalicílico reducía la proteinuria y la presión arterial sistólica (PAS), mejorando la respuesta al tratamiento.¹⁹

Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica

En perros con ERC la elevación de la presión arterial se asocia con un incremento en la severidad de la proteinuria, un deterioro más rápido de la función renal, un aumento en la frecuencia de presentación de crisis urémicas y un incremento en la mortalidad.²² El autor emplea tratamiento antihipertensivo en todos aquellos animales en los que se detectan repercusiones sistémicas de la hipertensión y en aquellos casos en los que la PAS se encuentra persistentemente por encima de 159 mmHg. El empleo de una dieta restringida en sodio puede ayudar al control de la presión arterial, pero en la mayoría de ocasiones es necesario el tratamiento farmacológico. El tratamiento con IECAs reduce la presión arterial en perros con EG.¹⁹ Si los IECAs son incapaces de mantener la presión arterial por debajo de los valores recomendados, se puede añadir al tratamiento amlodipino. Se trata de un bloqueante de los canales del calcio que ha demostrado ser efectivo en el control de la PAS²³ y que además reduce el porcentaje de presentación de algunas repercusiones sistémicas de la hipertensión.

Tratamiento del edema/ascitis

El tratamiento de los perros con EG que presenten edema y/o ascitis consiste en reposo (en jaula, si es posible) y en la administración de una dieta con restricción de sodio. En casos severos pueden emplearse diuréticos, pero deben usarse dosis bajas por el riesgo de producir una reducción importante del flujo renal que resulte en una descompensación aguda del paciente. El drenaje de la efusión queda reservado para casos con disnea y es aconsejable drenar sólo la cantidad mínima necesaria para mejorar la situación clínica del animal.

Tratamiento dietético

Tradicionalmente se había recomendado la administración de dietas hiperproteicas en perros con EG, en un intento de compensar la importante pérdida de proteínas en orina que presentan estos animales. Actualmente, hay evidencias que indican que el exceso de proteína en la dieta aumenta la severidad de la proteinuria mientras que la restricción de la misma la reduce. Sin embargo, dicha restricción no debe ser excesiva para evitar fenómenos de malnutrición.²⁴ El autor ha obtenido resultados positivos empleando dietas con una restricción moderada de proteínas (dietas renales de prescripción) en perros con EG. (datos no publicados) En cualquier caso, para reducir el riesgo de malnutrición debe monitorizarse la evolución de la proteinuria, la albuminemia y el peso del animal periódicamente.

Por otra parte, es posible que la suplementación de la dieta con ácidos grasos ω -3 sea útil en el manejo de los perros con EG, puesto que un estudio en perros con enfermedad renal experimental demostró que reducía la severidad de la proteinuria, así como la presión intraglomerular y las lesiones glomerulares, preservando la función renal.²⁵

Bibliografia

1. Macdougall DF, Cook T, Steward AP, et al. Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. *Kidney Int* 1986; 29:1144-1151.
2. Vaden SA. Glomerular diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed Elsevier Saunders. Saint Louis, 2005:1786-1800.
3. Brown C, Vaden S. Renal biopsy: Who, when and how. In: *Proceedings of the 25th Annual ACVIM Forum*. Seattle, 2007. 480-483.
4. Vaden SL, Brown CA. Glomerular disease. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders-Elsevier. St Louis, 2009:863-868.
5. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GE. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med*, 2005; 19: 377-385.
6. Grauer GF. Measurement, interpretation and implications of proteinuria and albuminuria. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*. 2007; 37:283-295.
7. Elliot J, Grauer GF. Proteinuria. In Elliott J, Grauer F (eds). *BSVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. British Small Animal Association. Gloucester UK, 2007:69-78.
8. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. 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*. 2005; 226:393-400.
9. Grauer GF, Oberhauser EB, Basaraba RJ, et al. Development of microalbuminuria in dogs with heartworm disease. *J Vet Intern Med*, 2002; 16, 352.
10. Lees GE, Jensen WA, Simpson DF, et al. Persistent albuminuria precedes onset of overt proteinuria in male dogs with x-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med*, 2002; 16, 353.
11. Vaden SL, Jensen WA, Longhofer S, et al. Longitudinal study of microalbuminuria in soft-coated wheaten terriers. *J Vet Intern Med*, 2001; 15, 300.
12. Whittemore JC, Gill VL, Jensen WA, et al. Evaluation of the association between microalbuminuria and the urine albumin-creatinine ratio and systemic disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2006 Sep 15; 229: 958-963.
13. Center SA, Smith CA, Wilkinson E, et al: Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc* 190:81-90, 1987.
14. Cook AK, Cowgill LD. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). *J Am Anim Hosp Assoc*. 1996; 32:313-322.
15. Cortadellas O, del Palacio MJ, Bayón A, et al.. Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J Vet Intern Med* 2006 ; 20: 941-947.
16. Waters CB, Adams LG, Scott-Moncrieff JC, et al. Effects of glucocorticoid therapy on urine protein-to-creatinine ratios and renal morphology in dogs. *J Vet Intern Med* 1997; 11:172-177.
17. Vaden SL, Breitschwerdt EB, Armstrong PJ, et al. The effects of cyclosporine versus standard care in dogs with naturally occurring glomerulonephritis. *J Vet Intern Med*. 1995; 9: 259-266.
18. Grauer GF. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 469-478.
19. Grauer GF, Greco DS, Getzy DM et al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Int Med* 2000; 14: 526-533.
20. Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al .Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*. 1993; 43:1210-1218.
21. Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol*. 1997; 117: 209-225.
22. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Association between systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc*, 2003; 222: 322-329.
23. Elliott J, Barber PJ, Syme HM, et al. Feline hypertension: clinical findings and response to hypertensive therapy. *J Small Anim Pract* ,2001; 42:122-129.
24. Burkholder W J, Lees GE, LeBlanc AK, et al. Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2004; 18:165-175.
25. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, et al. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 447-455.