



**FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA**

**USO DE LA DIMETILARGININA SIMÉTRICA  
COMO MARCADOR ENDÓGENO TEMPRANO  
DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN  
CANINOS Y FELINOS**

**TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL EN LA  
MODALIDAD DE MONOGRAFÍA COMO REQUISITO PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE**

**MÉDICO VETERINARIO**

**PRESENTA:**

**TARAZONA HOSTOS, MANUEL LORENZO**

**ASESORES:**

**LYANA QUISPE OCHOA**

**LIMA, PERU NOVIEMBRE 2016**

## INDICE GENERAL

|                                 | Pag. |
|---------------------------------|------|
| <b>AGRADECIMIENTOS</b>          | V    |
| <b>DEDICATORIAS</b>             | VI   |
| <b>I. RESUMEN</b>               | 9    |
| <b>II. INTRODUCCION</b>         | 10   |
| <b>III. ANTECEDENTES</b>        | 11   |
| <b>IV. JUSTIFICACION</b>        | 12   |
| <b>V. OBJETIVOS</b>             | 13   |
| <b>VI. METODOLOGIA</b>          | 14   |
| <b>VII. DESARROLLO DEL TEMA</b> | 15   |
| <b>VIII. CONCLUSIONES</b>       | 23   |
| <b>IX. RECOMENDACIONES</b>      | 24   |
| <b>X. BIBLIOGRAFIA</b>          | 25   |
| <b>XI. ANEXOS</b>               | 27   |

## INDICE DE FIGURAS

|             | Pag. |
|-------------|------|
| a. FIGURA 1 | 28   |
| b. FIGURA 2 | 29   |
| c. FIGURA 3 | 30   |
| d. FIGURA 4 | 30   |
| e. FIGURA 5 | 31   |
| f. FIGURA 6 | 32   |
| g. FIGURA 7 | 33   |

## INDICE DE CUADROS

|             | Pag. |
|-------------|------|
| a. CUADRO 1 | 34   |
| b. CUADRO 2 | 35   |
| c. CUADRO 3 | 36   |
| d. CUADRO 4 | 37   |
| e. CUADRO 5 | 38   |
| f. CUADRO 6 | 39   |

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi alma mater, **UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS**, institución que me mantuvo con sus enseñanzas y exigencias durante un lustro para formarme como un profesional científico y humano con responsabilidades ante la sociedad, la salud animal y la salud pública entre otros retos que el futuro profesional me depare.

A los profesores que confiaron en mí y me prestaron su apoyo académico incondicional; al personal administrativo que siempre tuvo detalles de desprendimiento con mi persona para resolver todos aquellos trámites burocráticos; a mis amigos de promoción y a los alumnos en general de la Universidad.

Agradezco de manera particular a mi madre Flora Hostos Cancino y a mi padre Manuel Tarazona Valencia quienes hicieron lo posible e imposible para la consecución de mi primer objetivo personal.

Por su confianza y amistad, agradezco, a la doctora Lyana Quispe Ochoa quien, además, revisó el presente trabajo y me orientó para su mejora.

A mis queridos padres, Manuel  
Tarazona y Flora Hostos

A todos mis hermanos y hermanas, Lucio, Elba,  
Anchy, Raúl, José, Yola y Alejandra

A mis profesoras, Lyana,  
Maite y Nidia



## I. RESUMEN

El trabajo de investigación monográfico fue de tipo descriptiva, recopilando varias investigaciones hechas con respecto a la SDMA sérica y su influencia en la enfermedad renal crónica en caninos y felinos de diferentes edades, así como en diferentes estadios de ERC.

Las investigaciones más relevantes demostraron que la creatinina sérica y la SDMA sérica tienen correlación fuerte con la TFG ( $R^2 = 0.98$  y  $0.95$ , respectivamente) y entre sí en perros afectados. En otras investigaciones se halló que la SDMA sérica puede incrementarse con una media de 17 meses antes que la creatinina sérica (intervalo de 1,5 – 48 meses) en gatos afectados con ERC y en perros afectados con ERC con una media de 9.8 meses antes que la creatinina sérica (intervalo de 2.2 – 27 meses).

La SDMA sérica demostró ser el nuevo y único método diagnóstico temprano de enfermedad renal crónica en caninos y felinos, aunque se tiene que hacer más investigaciones para las demás especies así como para encontrar todo su potencial en enfermedades concomitantes que cursen los animales afectados.

## II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad seria e insidiosa en perros y gatos que se diagnostica generalmente con el valor de la concentración de creatinina sérica (sCr); sin embargo, es comúnmente citada como un marcador no sensible de detección temprana de un decremento de la función renal. La masa muscular es un factor no renal que afecta la concentración de creatinina sérica y confunde el diagnóstico, además que, cuando la función renal comienza a perderse, la concentración de creatinina sérica está fuera del valor de referencia normal en perros y gatos.

La medición de la tasa de filtración glomerular (TFG) es aceptada como el test más sensible de la función renal, sin embargo, los requerimientos de bolos de contraste y la necesidad de múltiples y precisas muestras de sangre hacen el test costoso e inconveniente de realizar. Debido a la infrecuencia del uso directo de la TFG en veterinaria práctica y las limitaciones de los actuales marcadores válidos de la función renal hacen que se busquen alternativas más prácticas y menos costosas que faciliten el diagnóstico de la ERC.

Muchos estudios han ayudado a sugerir a la dimetilarginina simétrica (SDMA) como un marcador de enfermedad renal, incluyendo un largo meta-análisis de SDMA en humanos, donde SDMA se correlacionó fuertemente con el aclaramiento de la inulina y creatina sérica. Aumentos de la SDMA también se han asociado a la mortalidad cardiovascular en humanos.

Estudios recientes determinaron que la SDMA sérica se correlaciona fuertemente con la TFG y creatinina sérica en perros y gatos sin evidencia de una disminución de la función renal. En otros estudios recientes se demostró que la SDMA sérica permanecía incrementada por meses o años antes que se incremente la concentración de creatina sérica en perros y gatos geriátricos y con ERC.

### III. ANTECEDENTES

Se demostró una correlación fuerte entre la SDMA y el aclaramiento de la inulina ( $R^2 = 0.85$ ,  $P < 0.0001$ ) y, también, con la concentración de creatinina sérica ( $R^2 = 0.75$ ,  $P < 0.0001$ ) donde se analizaron 18 estudios con un total de 2136 pacientes humanos **(1)**.

Se utilizaron monocitos incubados con dimetilarginina simétrica (SDMA) para ver qué papel jugaba en la ERC. Los resultados fueron que los monocitos incubados con SDMA tenían incrementado la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) además de una actividad elevada N-acetilcisteína y el factor nuclear (NF) – kB. No se encontraron efectos significantes con la dimetilarginina asimétrica (ADMA). También se encontró, *in vivo*, en 142 pacientes humanos (edad de 67 años  $\pm$  12 años) con diferentes estadios de ERC que la dimetilarginina simétrica (SDMA) y la dimetilarginina asimétrica (ADMA) tenían una relación inversa con la función renal. La correlación entre la SDMA con IL-6, TNF- $\alpha$  y la albumina era más significativa que la ADMA. En resumen se demostró que la SDMA está involucrada en el proceso inflamatorio de la ERC en diferentes estadios, activación de la NF –kB resultando en una mayor expresión de la IL-6 y el TNF- $\alpha$  **(2)**.

## IV. JUSTIFICACIÓN

Durante mis prácticas pre – profesionales pude percibir ciertas limitaciones en cuanto al diagnóstico (canino y felino) de enfermedad renal crónica (ERC). Estas limitaciones responden a la carencia de un método de diagnóstico temprano de ERC en caninos y felinos y a la falta de un monitoreo específico de la progresión de la ERC desde estadios no azotémicos.

Un método de diagnóstico vanguardista es la SDMA sérica para la enfermedad renal crónica (ERC), patología renal más frecuente en el perro y gato con una prevalencia global entre 0,5 – 1,5% y el 1 – 3% respectivamente, demostrando ser últimamente una herramienta muy útil tanto para la detección temprana de enfermedad renal crónica y monitorización del progreso de la enfermedad renal crónica desde un estadio no azotémico hasta estadios azotémicos/terminales.

La importancia de este trabajo monográfico es dar a conocer al médico veterinario profesional una alternativa científica para una mejor aproximación diagnóstica en la enfermedad renal crónica.

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Dar a conocer a la comunidad médica veterinaria profesional un método de diagnóstico temprano de ERC en caninos y felinos para su resolución médica específica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comprobar la sensibilidad de la SDMA sérica como método de diagnóstico temprano de enfermedad renal crónica (ERC) en caninos y felinos y, demostrar sus ventajas en caninos y felinos.
2. Comparar la SDMA sérica con otros marcadores de enfermedad renal crónica (como la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular).

## **VI. METODOLOGÍA**

La elección del presente trabajo obligó a consultar con profesionales especialistas en el tema quienes, a su vez, sugirieron estudiar cierto material bibliográfico, además, de las propias consultas con páginas especializadas de internet.

Las posturas científicas a las que se abordó coinciden en un único resultado y que es el uso de la dimetilarginina simétrica como marcador temprano de la enfermedad renal crónica tanto en felinos como en caninos.

## VII. DESARROLLO DEL TEMA

### 7.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) es la patología renal más frecuente en el perro y el gato. Su prevalencia global en estas especies puede oscilar entre 0.5% - 1.5% y el 1-3%, respectivamente **(3)**.

La ERC puede afectar a animales de cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes geriátricos, pudiendo estar presente en el 10% de los perros y el 35% de los gatos de edades avanzadas **(3)**. En cualquier caso, los animales pertenecientes a razas predispuestas al padecimiento de enfermedades renal hereditarias y aquellos que presentan enfermedades que son causa reconocida de ERC (Tabla 1) pueden desarrollar ERC a edades más tempranas.

Es importante recordar que en muchas ocasiones no será posible determinar cuál fue la causa de la lesión renal inicial, debido a que los diferentes componentes de la nefrona son funcionalmente independientes. Por ello, es posible que las lesiones que afectan a una determinada porción de la misma afecten al resto de modo secundario, por lo que las manifestaciones clínicas de las diversas lesiones renales pueden ser similares. Si la lesión es lo suficientemente severa, se produce la pérdida completa e irreversible de la capacidad funcional de dicha nefrona. Una vez que las nefronas han completado su desarrollo (aproximadamente al mes de edad) no pueden crearse otras nuevas, cada vez que se pierde una nefrona se produce un deterioro de la función renal con subsiguiente caída en la tasa de filtración glomerular (TFG). Sin embargo, las nefronas restantes suplen el deterioro de la función renal mediante fenómenos de hipertrofia e hiperfiltración ("super nefronas") aumentando la TFG individual. Esto permite que en estadios iniciales de ERC la TFG se mantenga dentro de valores normales o incluso pueda estar aumentada, desafortunadamente a largo plazo estos procesos terminan favoreciendo la progresión de la enfermedad renal **(3)**.

## **7.2. TERMINOLOGÍA Y CONCEPTOS RELATIVOS A LA ERC**

Puede decirse que un animal padece de IRC cuando se produce una disminución de la TFG >50% que persiste durante más de 2-3 meses; o bien cuando existe una lesión renal durante ese mismo periodo de tiempo aunque no se acompañe de un descenso de la TFG. Asimismo, se considera que existe una lesión renal cuando hay evidencias micro/macrocópicas de una patología renal detectada mediante biopsia, visualización directa o técnicas de imagen; o bien cuando se muestra la existencia de una patología renal mediante pruebas de laboratorio **(3)**.

La ERC se caracteriza por la pérdida generalmente progresiva e irreversible del tejido renal funcional. Sin embargo, debido a la tremenda reserva funcional que presentan los riñones, hay muy poca correlación entre la severidad de las lesiones estructurales y la pérdida de la función renal. De hecho en muchas ocasiones cuando se diagnostica ERC ya se ha perdido 80-90% de la capacidad funcional.

Es importante entender las diferencias entre la existencias de una enfermedad renal (patología que altera la estructura macroscópica o microscópica de uno o ambos riñones y que puede, pero no necesariamente, provocar alteraciones funcionales detectables mediante pruebas de laboratorio) y un fallo renal (alteración de la función en la que existe un fallo en la excreción de productos de desecho no proteicos) o una insuficiencia renal (incompetencia de la función renal que no ocasiona fallo detectable en la excreción de desechos nitrogenados no proteicos) **(4)**.

## **7.3. Diagnóstico y estadificación de la ERC:**

Generalmente, la ERC en el perro y el gato progresa desde un estadio inicial no azotémico hasta un estadio terminal de la enfermedad renal urémica que lleva a la muerte (Figura 1) o eutanasia del paciente. En algunos casos esta progresión ocurre muy rápidamente (pocas semanas), mientras que en otros la función renal se mantiene estable durante periodos de tiempo más



largos y la enfermedad progresa a lo largo de varios años. También es posible que la función renal se mantenga estable de modo indefinido y los animales afectados fallezcan por otras causas.

Tradicionalmente, el diagnóstico de ERC estaba basado en la demostración de azotemia asociada a la pérdida en la capacidad de concentración de la orina. Sin embargo, esto implicaba que el diagnóstico de la enfermedad no se obtenía hasta que ya se habían perdido  $\frac{3}{4}$  partes de la masa renal funcional, lo que disminuía mucho las posibilidades de alterar el curso de la enfermedad y en muchos casos ofrecía un pronóstico muy pobre.

Actualmente la ERC se diagnostica empezando por:

- Historia Clínica:
  - Renales: poliuria, polidipsia.
  - Gastrointestinales: vómito, diarrea.
  - Anorexia, deshidratación, pérdida de peso y pérdida de masa muscular magra.
  - Lesiones orales: erosiones y ulceraciones en la mucosa oral y lengua.
  - Cardiológicos: soplos cardiacos, hipertensión sistémica y crepitaciones debido a edema pulmonar.
  - Ceguera: debido a la hipertensión sistémica, desprendimiento de retina e hipoalbuminemia.
  - Neurológicos: encefalopatía urémica puede ocurrir cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) desciende o está por debajo de 10%.
  
- Pruebas de Laboratorio:
  - Hemograma:
    - Anemia no regenerativa (normocítica normocrómica; hipoproliferativa) es común pero variable en severidad más o menos correlacionada con la gravedad de la ERC a juzgar.
    - Neutrofilia madura y linfopenia.

- Número de plaquetas normal, pero la función plaquetaria pueden ser anormal.
  
- Bioquímica Sanguínea:
  - Nitrógeno ureico en sangre (BUN), urea y creatinina sérica están aumentadas dependiendo del estadio de la ERC.  
En los animales con pérdida de masa muscular considerable, la concentración de creatinina sérica puede no reflejar la gravedad de la ERC debido a que la creatinina está influenciada por la masa muscular **(6)**.
  - Sodio: La hipernatremia es observada en algunos pacientes con ERC debido a la deshidratación o a la retención de sodio con pérdida avanzada de la masa de nefronas.
  - Potasio: La hipercalemia por lo general no se desarrolla a menos que el animal se vuelva oligúrico o anúrico.  
La hipocaliemia puede ocurrir en 10% a 30% de los perros y gatos con ERC crónica debido a alguna combinación de anorexia, pérdida de masa muscular, vómitos, y poliuria **(7)**.
  
  - Fósforo: Hiperfosfatemia es común y se desarrolla conforme la ERC avanza sobre todo cuando hay 85% de pérdida de funcional de las nefronas **(7)**.
  - Calcio: Las concentraciones de calcio sérico total son normales en la mayoría de los pacientes con ERC, pero puede ser baja o alta en algunos pacientes debido a los niveles séricos de Hormona Paratiroidea (PTH) **(7)**.
  - Glucosa: Hiperglucemia en ayunas leve (<200 mg/dL) y resistencia a la insulina periférica.  
Muy altas concentraciones de PTH se han asociado con resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina.

- Balance Acido-Básico:
  - Acidosis metabólica (diminución del  $\text{HCO}_3$  leve y disminución del pH) que está bien compensada, alcalosis respiratoria compensatoria (disminución de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ ) es frecuente en los pacientes con ERC estable. Esta acidosis tiene como causa principal la limitación de la excreción de amonio.
  
- Urianálisis: isostenuria persistente (USG 1.007 – 1.015) se desarrolla normalmente cuando hay pérdida del 67% de la función renal. Proteinuria persistente. Para evaluar la proteinuria se usan tiras colorimétricas, que son el método más utilizado por su bajo coste y facilidad de uso; micro albuminuria que detecta albumina en orina en una cantidad superior a lo normal pero por debajo del límite de detección de las tiras de orinas tradicionales y ratio proteína-creatina (UPC) que ofrece una estimación cuantitativa de la severidad de la proteinuria.
  
- Evaluación de la TFG: la mejor forma de evaluar la función renal de modo global ya que la TFG está directamente relacionada con la masa renal funcional. Los valores de referencia normales en perros y gatos están entre 2-5 ml/min/kg. La TFG se evalúa mediante las pruebas de aclaramiento pero debido a los requerimientos técnicos y complejidad de las pruebas de aclaramiento tradicionales ha hecho inviable su aplicación en la mayoría de centros veterinarios.

Por ello, resulta fundamental diagnosticar la ERC lo antes posible, ya que existe una relación directa entre severidad de la ERC y la supervivencia.

En la especie felina los animales diagnosticados cuando presentan azotemia leve pueden alcanzar supervivencias medias superiores a los 3 años, mientras que los que presentan azotemia moderada sobreviven unos 22 meses y los casos más severos presentan supervivencias de

aproximadamente un mes **(4)**. En general, en el perro la enfermedad evoluciona de modo más rápido y la supervivencia en animales con azotemia moderada oscila entre los 6-12 meses, aunque en algunos casos, sobre todo en animales diagnosticados antes de que exista azotemia, pueden alcanzarse supervivencias de varios años.

En el cuadro 2 se muestra la estadificación según IRIS de la enfermedad renal crónica y una Subclasificación según el ratio proteína-creatinina en orina (UPC).

#### **7.4. DIMETILARGININA SIMÉTRICA:**

La metilación de la L-arginina por la enzima proteína-arginina metiltransferasa da como productos moléculas de dimetilarginina simétrica (SDMA), dimetilarginina asimétrica (ADMA) y monometilarginina (MMA) que se liberan en la sangre durante la degradación (proteólisis) de las proteínas. La ADMA es eliminada por hidrólisis enzimática y la SDMA es eliminada principalmente por excreción renal. Por esta razón se ha sugerido a la SDMA como un marcador endógeno de la tasa de filtración glomerular (TFG).

Hall JA. et al (Estados Unidos, 2014) en un estudio demostraron que la creatinina sérica y la SDMA sérica tienen correlación fuerte ( $R^2 = 0.72$ ) (Figura 2) en 21 gatos geriátricos sanos con parámetros específicos de ser mayores de 10 años con una edad media de 11.7 años (rango de 10.2 – 13.1 años), 3 test de TFG normal, 3 test de creatinina sérica normal y densidad específica urinaria (USG; por sus siglas en inglés) >1040 por un periodo de 6 meses y 21 gatos geriátricos con ERC con parámetros específicos de ser mayores de 10 años con una edad media de 14.3 años (rango de 8 – 18.5 años), azotémicos persistentes  $\geq 3$  meses, sin evidencia de otra enfermedad (historia clínica, examen físico, densidad urinaria y cambios en el tamaño o forma del riñón que sean consistentes con ERC). Los resultados dieron a conocer además que la SDMA sérica aumentó 17 meses como media (rango 1.5 – 48.0 meses) antes que la creatinina en 17/21 gatos (Cuadro 3). En la figura 3 se tomó como ejemplo un gato para demostrar a lo largo del tiempo como la SDMA sérica incrementa antes que la creatinina sérica **(8)**.

Braff J. et al (Estados Unidos, 2014) demostraron en un estudio retrospectivo que la creatinina sérica y la SDMA sérica tienen correlación fuerte con la TFG ( $R^2 = 0.81$  y  $R^2 = 0.82$ , respectivamente) y entre sí ( $R^2 = 0.73$ ) (Figura 4. A, B y C) en 10 gatos seleccionados aleatoriamente de un grupo de 89 gatos, dando como resultado valores de TFG media de 1.56 mL/min/kg. (0.54 - 2.37 mL/min/kg.), creatinina sérica media de 1.71 mg/dL (1.20 – 3.27 mg/dL) y SDMA sérica media de 11.9  $\mu$ g/dL (6.9 – 20.2  $\mu$ g/dL) **(9)**.

Nabity M.B. et al (Estado Unidos, 2015) demostraron que la creatinina sérica y la SDMA sérica tienen correlación fuerte con la TFG ( $R^2 = 0.98$  y  $0.95$ , respectivamente) y entre sí (Figura 5. A, C, y E) en 8 perros machos juveniles afectados con nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X (las características clínicas y patológicas que se produce en los machos que tienen nefropatía ligada al cromosoma X y el desarrollo de la enfermedad en fase terminal se calculó entre 6 y 18 meses con una media de 10 meses) y en 4 perros machos no afectados, de la misma camada, demostraron también que la creatinina sérica tiene una fuerte correlación con TFG, edad y peso y una correlación moderadamente fuerte con el índice de condición corporal (Cuadro 4 y Figura 5. B). Por el contrario, la SDMA sérica no se correlacionó significativamente con cualquiera de estas variables o con la creatinina sérica en perros no afectados (Cuadro 4 y Figura 5. B, D y F) siendo un marcador más sensible de detección de enfermedad renal. En el cuadro 5 se muestra un resumen de las variables seleccionadas en el inicio de cada hito para todos los perros, demostrando la progresión típica de la ERC en los perros afectados por nefropatía ligada al cromosoma X frente a cambios relacionados con la edad observada en compañeros de camada no afectados. **(10)**.

Hall JA. et al (Estados Unidos, 2016) en un estudio demostraron que la creatinina sérica y la SDMA sérica tienen correlación fuerte ( $R^2 = 0.84$ ) en 19 perros con ERC con parámetros específicos de histopatología confirmatoria para ERC a la necropsia y 20 perros sanos seleccionados de la misma colonia, 340 perros, con parámetros específicos de ser mayores de 8 años, 4 test de TFG normal y 4 test de creatinina sérica normal por un periodo de 6 meses. En el

Cuadro 6 se muestran los resultados y datos de todos los parámetros. En la figura 6 se muestra un gráfico de perros no afectados (sanos) vs perros enfermos en 3 puntos diferentes en el tiempo. En la figura 7 se toma como ejemplo a 1 perro para demostrar que la SDMA sérica aumenta mucho antes que la creatinina sérica **(11)**.

## VIII. CONCLUSIONES

Se cumplieron con los objetivos planteados del presente trabajo de investigación monográfica y, de acuerdo a la bibliografía estudiada, se puede concluir lo siguiente:

1. La SDMA sérica demostró tener mayor sensibilidad que la creatinina sérica en animales afectados con enfermedad renal crónica.
2. La SDMA sérica puede incrementarse con una media de 17 meses antes que la creatinina sérica (intervalo de 1,5 – 48 meses) en gatos afectados con ERC y en perros afectados con ERC con una media de 9.8 meses antes que la creatinina sérica (intervalo de 2.2 – 27 meses).
3. La SDMA sérica no se ve afectada por valores como el índice de condición corporal y el peso en comparación con la creatinina sérica en animales no afectados.

## **IX. RECOMENDACIONES**

Por todo lo expuesto en el presente trabajo monográfico se puede dar cuenta de las siguientes recomendaciones:

1. Utilizar la SDMA sérica en caninos y felinos geriátricos periódicamente para detectar y hacer un tratamiento a largo plazo con la finalidad de ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica.
2. Realizar más investigaciones de la SDMA sérica en enfermedad renal crónica concomitantes con otras enfermedades (Diabetes mellitus, Hiperparatiroidismo renal secundario, tumores malignos, etc.) y analizar si afectan en el valor de la SDMA sérica.
3. Investigar la SDMA sérica en animales mayores y exóticos.



## X. BIBLIOGRAFIA

1. **Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, et al.** Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrology dialysis transplantation Journal* 2006; 21(9):2446-51. Epub 2006 Jun 9.
2. **Schepers Eva, Barreto Daniela V, Liabeuf Sophie, et al.** Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Oct 2011 vol 6 no. 10 2374-2383.
3. **Elliott, Jonathan Gregory Grauer.** Manual of canine and feline nephrology and urology. British Small Animal Association. 2007. 223-230 pp.
4. **Agut Giménez A, Altimira Palau J, Cerón Madrigall José, et al.** Manual de Nefrología y Urología Clínica Canina y Felina. 1ra ed. 2010. Editorial Servet. Barcelona- España. 161-162 p.
5. **Boyd LM, Langston K, Thompson K, et al.** Survival in cat with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22:1111–1117.
6. **Castellanos Raymi, Thielen Vidalita, Torres Luisa, et al.** Influence of the Body Mass on the Concentration of Serum Creatinine in Adult Dogs of the Parroquia San Jose, Valencia Municipality, Carabobo State, Venezuela. 2009. *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XIX, Nº 1, 25 – 30.*
7. **Dibartola Stephen, Chew Dennis & Schenck Patricia A.** Canine and feline nephrology and urology. 2da ed. 2011. Editorial Elsevier Saunders. Unite States of America. 163-166pp.

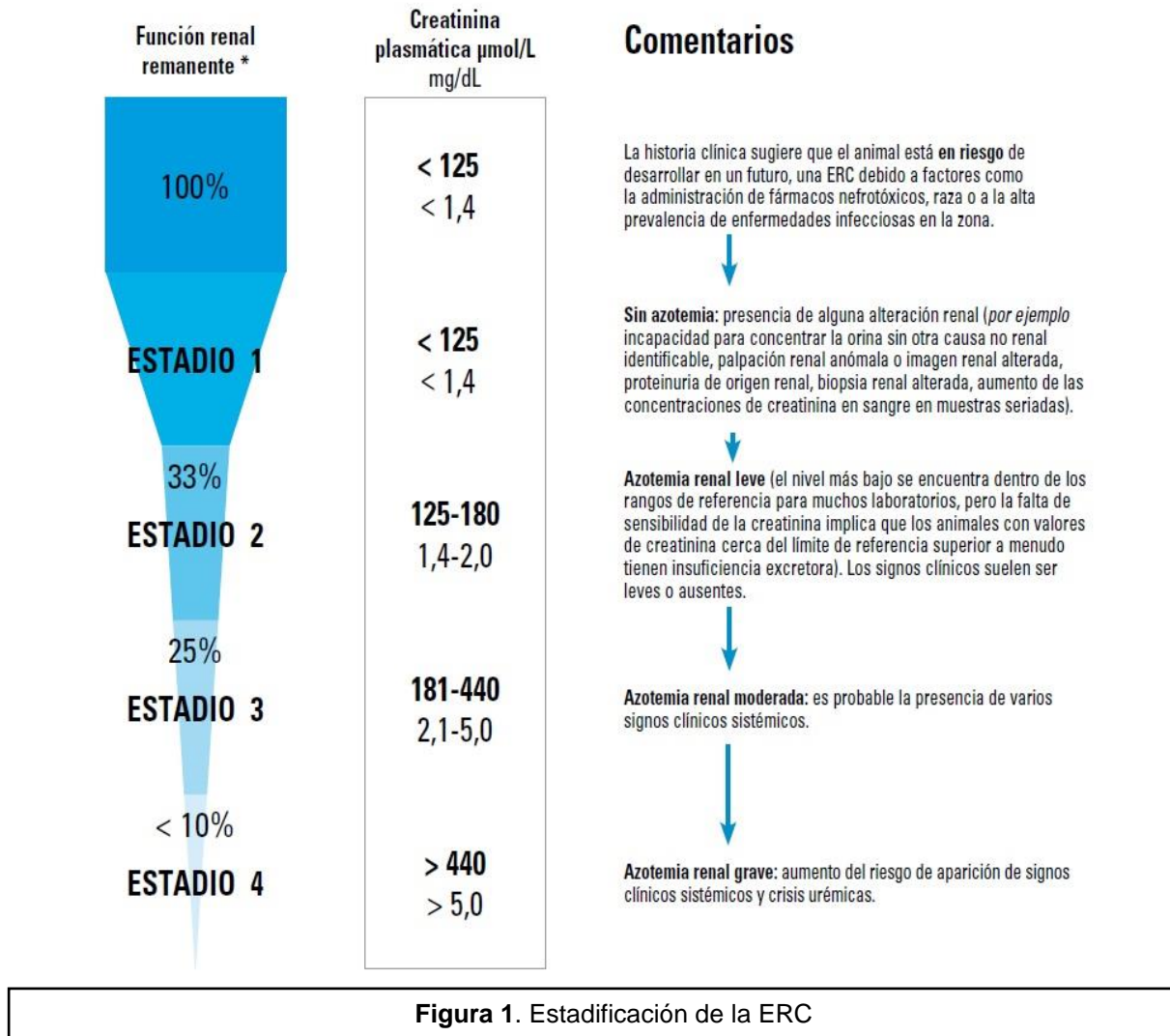
8. **Hall JA, Obare E, Yerramilli M, et al.** Comparison of Serum Concentration of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. 2014. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28:1676–1683.
9. **Braff. J, Obare E, Yerramilli M, et al.** Relationship between Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration and Glomerular Filtration Rate in Cats. 2014. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014;28:1699–1701.
10. **Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, et al.** Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. 2015 (*Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29:1036-1044.
11. **Hall JA, Obare E, Yerramilli M, et al.** Serum Concentration of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. 2016. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016; 30:794–802.

## **XI. ANEXOS**

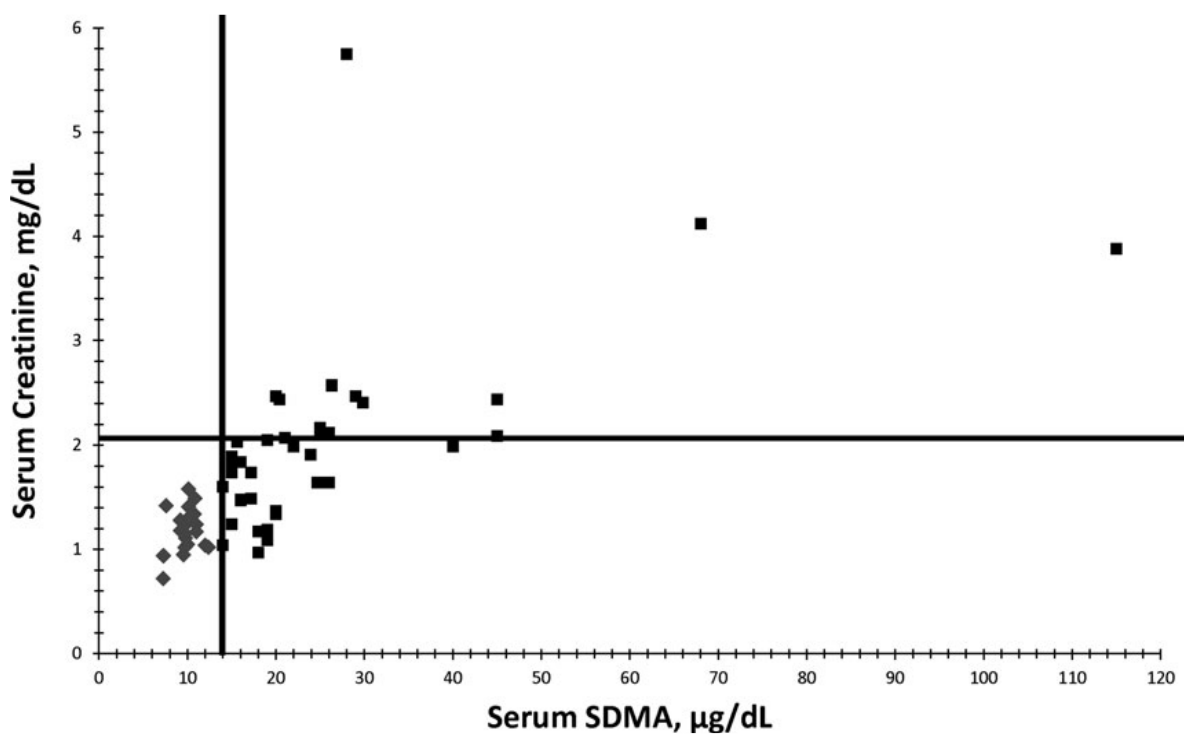
## ANEXO 1

### Estadios de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

**PASO 1.** El establecimiento del estadio en principio se basa en los valores séricos de creatinina plasmática, medida al menos dos veces en un paciente estable.

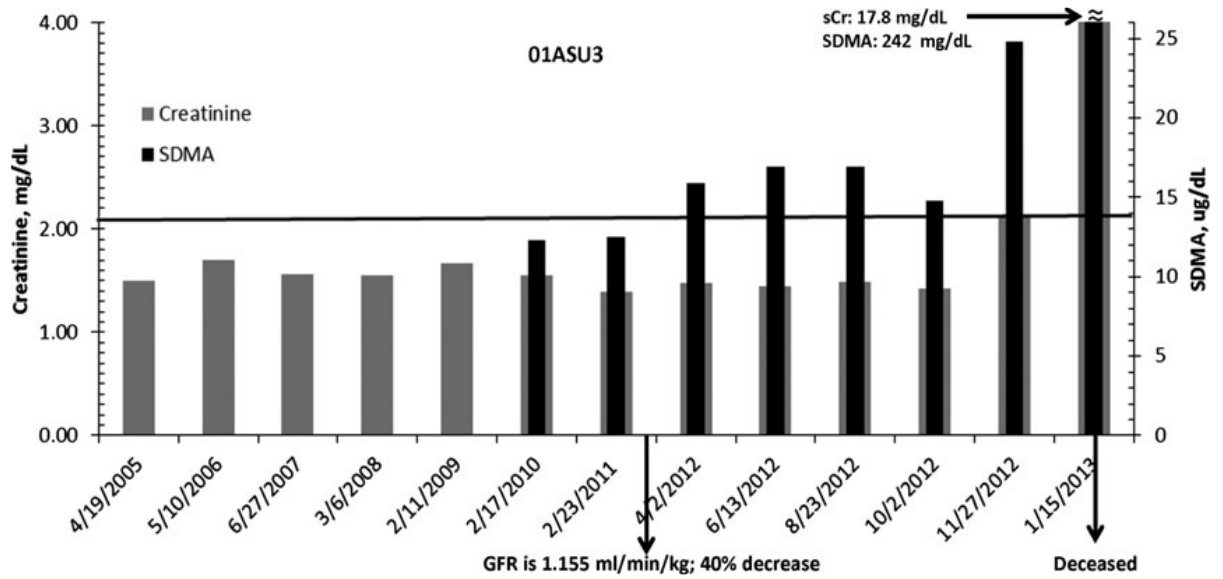


## ANEXO 2

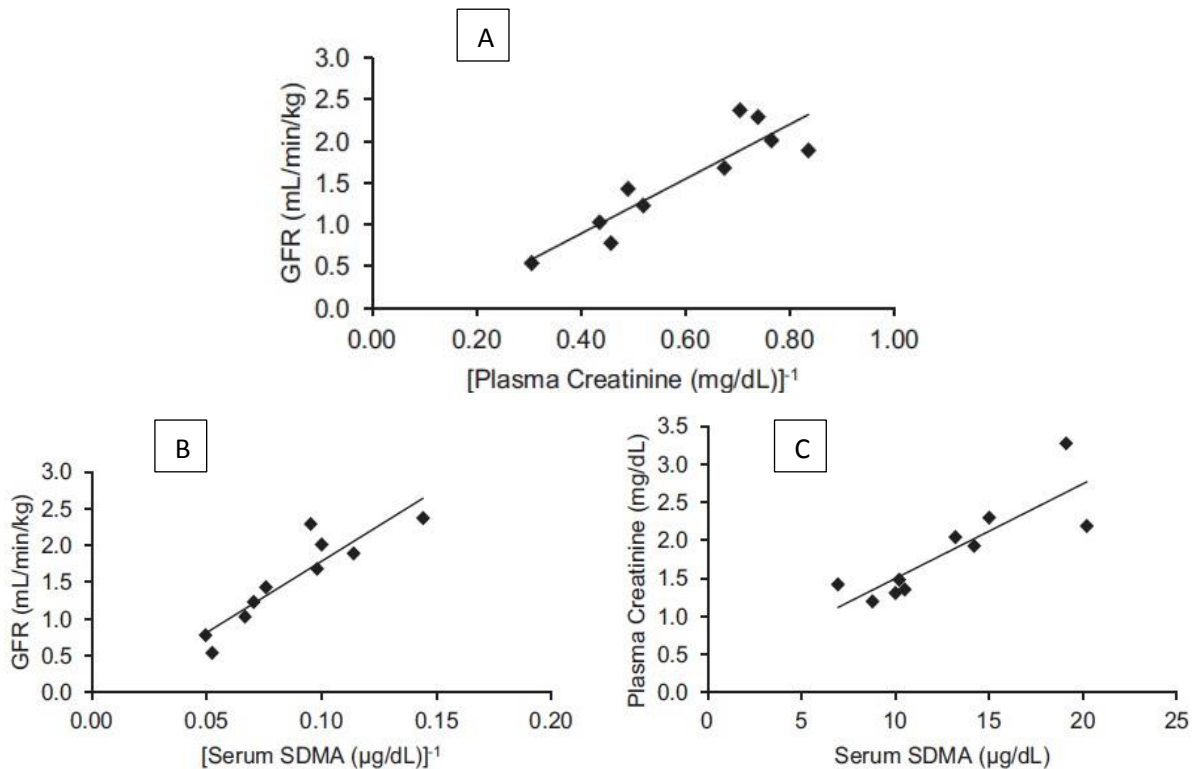


**Figura 2.** Relación entre las concentraciones de creatinina sérica y SDMA sérica en 21 gatos geriátricos sanos con una edad media de 11.7 años (rango de 10.2-13.1 años; diamantes) y 21 gatos geriátricos con ERC con una edad media de 14.3 años (rango de 8.0 – 18.5 años; cuadrados). Hay una relación lineal positiva entre SDMA sérica y creatinina sérica ( $R^2 = 0.72$ ). Ningún gato con concentración de creatinina sérica por encima del intervalos de referencial normal ( $>2.1$  mg/dL) tenían la concentración SDMA sérica normal ( $< 14$  µg/dL)

## ANEXO 3

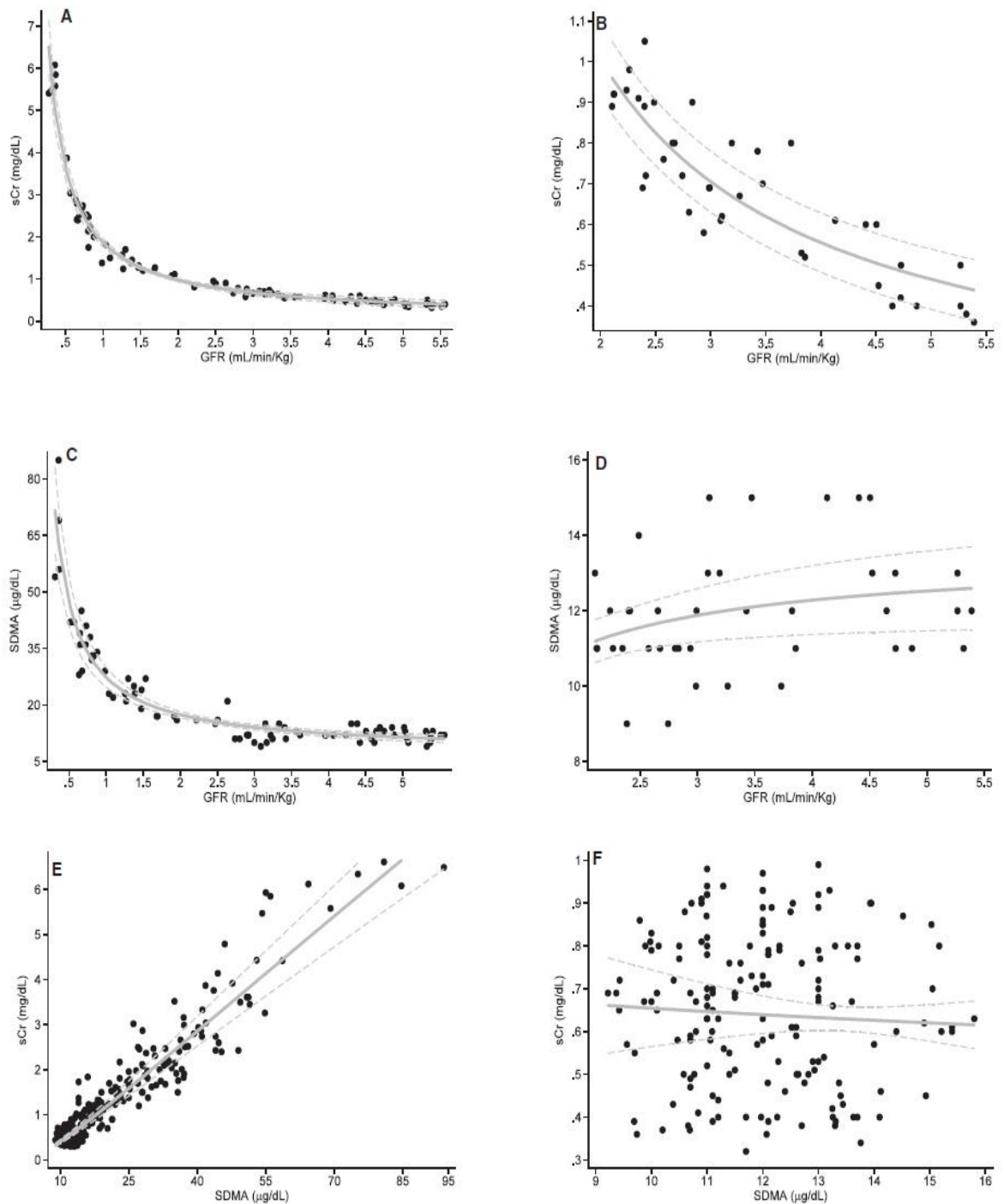


**Figura 3.** Gato tomado como ejemplo (01ASU3; nacido en Setiembre del 2001; macho castrado) con SDMA sérica (barras negras) y creatinina sérica (sCr) (barras grises) a lo largo del tiempo. La TFG se midió en Marzo del 2011 y se encontró 40% debajo del valor de referencia de 1.94 mL/min/kg. La SDMA sérica incrementó en Abril del 2012 (16 µg/dL). El gato se volvió azotémico en Noviembre del 2012 (sCr, 2.12 mg/dL), aproximadamente 8 meses después del incremento de la SDMA sérica. El gato murió en Enero del 2013.



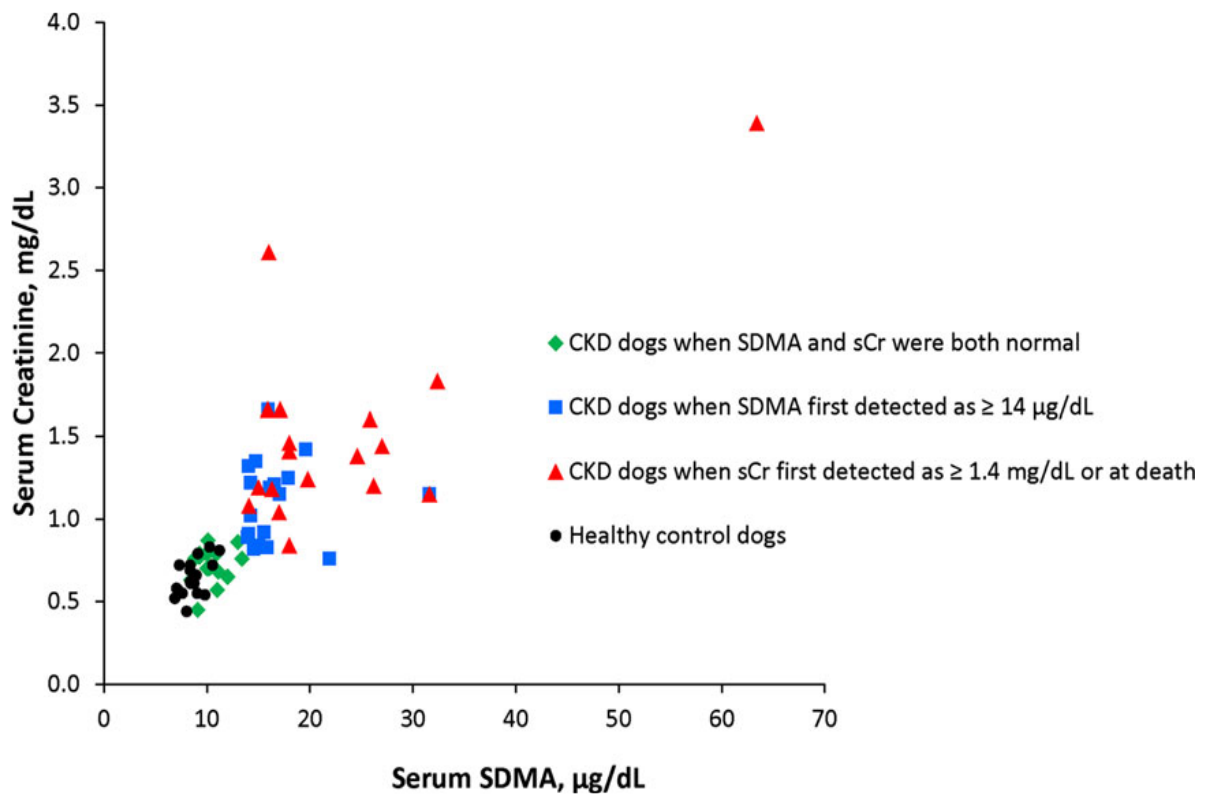
**Figura 4.** Correlaciones de la creatinina sérica, SDMA sérica y la TFG en gatos escogidos aleatoriamente (gráficos A:  $R^2 = 0.81$ , B:  $R^2 = 0.82$  y C:  $R^2 = 0.73$ ).

## ANEXO 4



**Figura 5.** Correlaciones de la creatinina sérica (sCr), SDMA sérica y la TFG en perros afectados con nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X (n = 8; gráficos A, C, y E) y compañeros de camada no afectados (n = 4; gráficos B, D, y F).

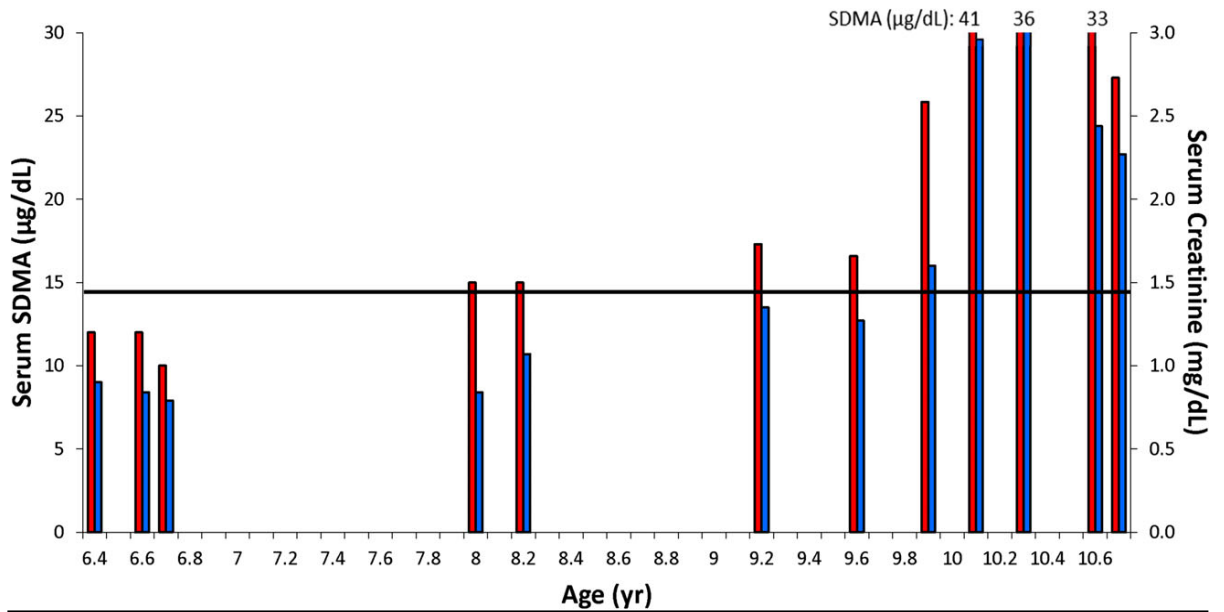
## ANEXO 5



**Figura 6.** Relación entre las concentraciones de creatinina sérica y SDMA sérica en 20 perros sanos (edad media de 10.5 años; círculos) y 19 perros con ERC. La ERC se muestra en 3 puntos diferentes en el tiempo: antes que la SDMA sérica se eleve ( $\geq 14 \mu\text{g/dL}$ ; edad media 11.7 años; diamantes), cuando la SDMA sérica se detectó primero incrementada ( $\geq 14 \mu\text{g/dL}$ ; edad media 12.8 años; cuadrados) y cuando la creatinina sérica se detectó primero incrementada ( $\geq 1.4 \text{ mg/dL}$ ) o a la muerte (edad media 13.6 años; triángulos).



## ANEXO 6



**Figura 7.** Perro representativo (macho castrado) con SDMA sérica (barras rojas) y creatinina sérica (barras azules) a lo largo del tiempo. La SDMA sérica incremento a los 8 años (15 µg/dL). TFG fue medida a los 8.7 y dio como resultado 1.45 mL/min/kg., que estaba 67% debajo de lo normal 4.38 mL/min/kg. El perro se volvió azotémico a los 9.9 años (creatinina sérica 1.60 mg/dL), aproximadamente 22 meses después que la SDMA incremento. El perro murió a los 10.7 años. La histopatología renal mostró nefritis intersticial linfocítica/plasmacítica, fibrosis intersticial y periglomerular, glomeruloesclerosis y proteinosis tubular.

## ANEXO 7

---

### Cuadro 1. ENFERMEDADES QUE CAUSAN ERC EN EL PERRO Y GATO

---

#### Enfermedades familiares o congénitas

---

- Amiloidosis (Perros: Shar Pei ; Gatos: Siamés)
- Displasia renal (Perros: Shih-Tzu, Chow Chow ; Gatos: Persa)
- Enfermedad poliquística (Perros: Beagle, Bull Terrier ; Gatos: Persa, Burmilla)
- Glomerulonefritis inmunomediada (Perros: Bretón español, Soft-Coated Wheaten Terrier ; Gatos: No descrito)
- Nefritis hereditaria (Perros: Samoyedo, Bull Terrier, Dálmata ; Gatos: Abisinio)
- Síndrome de Fanconi (Perros: Basenji, Schnauzer ; Gatos: No descrito)

---

#### Enfermedades adquiridas

---

- Infecciosas (leptospirosis, blastomycosis, leishmaniosis)
  - Enfermedades glomerulares
  - Neoplasias (linfoma, carcinoma, nefroblastoma, otros).
  - Fallo renal agudo
  - Hidronefrosis bilateral
  - Hipercalcemia: de malignidad o Hiperparatiroidismo primario
-

## ANEXO 8

**Cuadro 2. Clasificación IRIS para la ERC en el perro y gato**

| Estadio  | Creatinina sérica                        | Características más importantes   |
|--|--|---|
| I  | < 1.4 mg/dL (p)<br>< 1.6 mg/dL (g)       | Animales no azotémicos. Debe haber otras evidencias de enfermedad renal: pérdida de capacidad de concentrar orina sin causa extra-renal demostrable, proteinuria renal persistente, anomalías detectables mediante técnicas de diagnóstico por imagen o biopsia renal. Signos clínicos “clásicos” de ERC generalmente ausentes, salvo PU/PD en algún caso. Puede haber signos relacionados con proteinuria masiva y/o hipertensión arterial sistémica.<br><br>Azotemia leve. Signos clínicos de ERC presentes/ausentes. |
| II   | 1.4 – 2 mg/dL (p)<br>1.6 – 2.8 mg/dL (g) | Puede haber signos clínicos relacionados con proteinuria masiva y/o HAS.  |
| III  | 2.1 – 5 mg/dL (p)<br>2.9 – 5 mg/dL (g)   | Azotemia moderada. Presencia de signos clínicos relacionados con la pérdida de función renal.   |
| IV   | >5 mg/dL                                 | Azotemia severa. Presencia de signos clínicos relacionados con la pérdida de función renal y de manifestaciones extrarrenales de la enfermedad.   |
| <b>Subclasificación según ratio proteína/creatinina en orina (UPC)</b> |  |   |
| <b>No proteinúrico</b>   |  | UPC < 0.2   |
| <b>Proteinúrico dudoso</b>   |  | UPC: 0.2 – 0.5 (p)<br>0.2 – 0.4 (g)   |
| <b>Proteinúrico</b>  |  | UPC > 0.5 (p)<br>> 0.4 (g)  |

## ANEXO 9

**Cuadro 3. Datos demográficos de los gatos sanos y gatos con ERC cuando la SDMA y la creatinina sérica incrementaron por primera vez**

| N   | Gatos sanos         | Gatos con ERC cuando la SDMA se detectó primero >14 µg/mL |                | Gatos con ERC cuando la creatinina sérica se detectó primero >2.1 mg/dL |                |
|---|---------------------|---|----------------|---|----------------|
|   | 21                  | 21  | Valor <i>P</i> | 21  | Valor <i>P</i> |
| Edad (años)   | 11.7 (10.2-13.1)    | 12.8 (4.9-17.2)   | .08            | 14.3 (8.0-18.5)   | < .001         |
| Peso (kg.)  | 4.5 (3.1-6.3)       | 4.1 (2.6-5.7)   | >.10           | 4.0 (2.6-5.7)   | >.10           |
| Concentración de creatinina (mg/dL)   | 1.2 (0.7-1.6)       | 1.6 (1.0-2.5)   | .001           | 2.6 (1.2-5.8)   | <.001          |
| BUN (mg/dL)   | 19.7 (16.7-26.0)    | 28.6 (19.8-41.6)  | <.001          | 46 (28.7-88.9)  | <.001          |
| Densidad específica urinaria (USG)  | 1.059 (1.039-1.078) | 1.030 (1.009-1.056)                                       | <.001          | 1.020 (1.009-1.047)   | <.001          |
| Radio proteína- creatinina  | 0.2 (0.1-0.3)       | 0.2 (0.1-0.4)   | >.10           | 0.3 (0.1-1-2)   | >.10           |
| TFG (mL/min/kg.)  | 1.94 (1.343-79)     | 1.17 (0.87-1.45)  | <.001          | 0.98 (0.49-1.45)  | <.001          |
| SDMA  | 9.9 (7.3-12.4)      | 19.9 (14.0-45.0)  | <.001          | 32.1 (15.0-115.0)   | <.001          |
| Tiempo aproximado del incremento de la SDMA antes de la creatinina sérica (meses) | -                   | -   | -              | 17.0 (1.5-48.0)   | <.001          |

## ANEXO 10

**Cuadro 4. Correlación de las variables clínicas con creatinina sérica y SDMA sérica (estimado [95% intervalo de confianza]), de perros afectados con nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X (n=8) y perros no afectados (n=4) de la misma camada.**

|                  | Creatinina Sérica               |                                | Tasa de filtración glomerular (TFG) |                             | SDMA sérica                     |                                 |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                  | Afectados                       | No afectados                   | Afectados                           | No Afectados                | Afectados                       | No Afectados                    |
| Edad             | 0.89<br>(0.74-1)<br>N=340       | 0.92<br>(0.72-1)<br>N=174      | -0.88<br>(-1- 0.62)<br>N=84         | 0.73<br>(0.55-0.90)<br>N=41 | 0.73<br>(0.55-0.90)<br>N=333    | -0.23<br>(-0.55-0.08)<br>N=166  |
| Peso             | 0.37<br>(0.24-0.50)<br>N=333    | 0.90<br>(0.65-1)<br>N=173      | 0.76<br>(-0.96,-0.55)<br>N=84       | -0.94<br>(-1,0.25)<br>N=41  | 0.32<br>(0.20-0.44)<br>N=328    | -0.21<br>(-0.56,-0.13)<br>N=166 |
| ICC <sup>a</sup> | -0.67<br>(-0.99,-0.35)<br>N=157 | 0.67<br>(0.31-1)<br>N=79       | 0.40<br>(0.10-0.70)<br>N=82         | -0.71<br>(-1,-0.25)<br>N=41 | -0.68<br>(-0.95,-0.41)<br>N=157 | 0.14<br>(-0.32,0.60)<br>N=76    |
| TFG <sup>b</sup> | -0.98<br>(-1,-0.80)<br>N=84     | -0.87<br>(-1,-0.68)<br>N=41    | -                                   | -                           | -                               | -                               |
| SDMA             | 0.95<br>(0.87-1)<br>N=329       | -0.06<br>(-0.37,0.25)<br>N=166 | -0.95<br>(-1,-0.72)<br>N=83         | 0.34 (0.02,0.65)<br>N=40    |                                 |                                 |

<sup>a</sup>ICC, índice de condición corporal; <sup>b</sup>TFG, tasa de filtración glomerular.

## ANEXO 11

**Cuadro 5. Resumen de variables clínicas y de laboratorio seleccionadas en perros afectados con nefropatía hereditaria ligada al cromosoma X (N = 8) y no afectados (n = 4) (nivel medio [rango]) al comienzo inicial de cada hito.**

| Afectados           | Base                   | Hito 1                     | Hito 2                 | Hito 3                   | Hito 4                                    | Hito 5                                  |
|---------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|---|---|
|                     | N = 8                  | Micro albuminuria<br>N = 8 | UPC ≥ 2<br>N = 8       | sCr ≥ 1.2 mg/dL<br>N = 8 | sCr ≥ 2.4 mg/dL<br>N = 7 o 6 <sup>b</sup> | sCr ≥ 5 mg/dL<br>N = 6 o 5 <sup>b</sup> |
| Edad (semanas)      | 7 (7-8)                | 13.5 (10-19)               | 20 (14-29)             | 27 (21-39)               | 33 (23-48)                                | 37 (26-52)                              |
| sCr (mg/dL)         | 0.36<br>(0.30 – 0.44)  | 0.49<br>(0.34-0.64)        | 0.63<br>(0.47-0.73)    | 1.27<br>(1.20-1.38)      | 2.47<br>(2.40-2.80)                       | 5.71<br>(5.41-6.75)                     |
| BUN (mg/dL)         | 3.5 (2-7)              | 4.5 (4-8)                  | 7.5 (5-10)             | 16 (13-27)               | 33 (31-50)                                | 115 (77-128)                            |
| SDMA (µg/dL)        | 13.5 (9-14)            | 13 (10-15)                 | 11.5 (10-15)           | 22.5 (17-29)             | 36 (29-45)                                | 69 (54-95)                              |
| GFR (mL/min/kg)     | 5.34 (4.75-5.56)       | 4.65 (3.33-5.41)           | 3.33 (3.00-4.86)       | 1.47 (0.99-1.69)         | 0.67 (0.65-0.81)                          | 0.36 (0.28-0.37)                        |
| USG                 | 1.019<br>(1.005-1.024) | 1.014<br>(1.009-1.027)     | 1.014<br>(1.003-1.029) | 1.013<br>(1.012-1.021)   | 1.012<br>(1.008-1.017)                    | 1.017<br>(1.014-1.021)                  |
| UPC                 | 0.3 (0.2-1.0)          | 0.4 (0.3-1.0)              | 4.3 (2.0-8.0)          | 21.3 (13.6-41.0)         | 23.7 (20.6-60.0)                          | 25.2 (17.6-29.8)                        |
| Peso (kg.)          | 4.8 (3.2-5.1)          | 10.4 (5.8-17.4)            | 16.4 (11.9-21.4)       | 19.3 (17.0-25.1)         | 19.9 (16.8-24.2)                          | 15.8 (14.9-20.8)                        |
| ICC                 | 2.5 (2.5-3)            | 2.75 (2.5-3.5)             | 3.25 (2.5-3.5)         | 3 (2-3.5)                | 2.25 (2-3)                                | 1.5 (1-1.5)                             |
| <b>No Afectados</b> | <b>N = 4</b>           | <b>N = 4</b>               | <b>N = 4</b>           | <b>N = 4</b>             | <b>N = 4</b>                              | <b>N = 4</b>                            |
| Edad (semanas)      | 7 (7-8)                | 13 (10-17)                 | 19 (14-29)             | 24.5 (21-39)             | 32.5 (23-43)                              | 37 (26-49)                              |
| sCr (mg/dL)         | 0.40 (0.32-0.43)       | 0.45 (0.36-0.62)           | 0.65 (0.45-0.78)       | 0.78 (0.58-0.80)         | 0.85 (0.65-0.98)                          | 0.92 (0.69-1.05)                        |
| BUN (mg/dL)         | 5 (3-8)                | 4 (3-11)                   | 7.5 (7-9)              | 9.5 (8-14)               | 12 (10-13)                                | 14 (11-15)                              |
| SDMA (µg/dL)        | 12.5 (10-14)           | 11.5 (11-15)               | 12 (11-15)             | 11 (10-12)               | 11 (11-14)                                | 11 (11-11)                              |
| GFR (mL/min/kg)     | 4.96 (4.52-5.32)       | 4.80 (3.10-5.39)           | 3.64 (2.99-4.41)       | 2.80 (2.57-3.73)         | 2.45 (2.26-2.67)                          | 2.36 (2.12-2.41)                        |
| USG                 | 1.010<br>(1.004-1.014) | 1.017<br>(1.012-1.023)     | 1.011<br>(1.008-1.026) | 1.023<br>(1.010-1.035)   | 1.022<br>(1.010-1.038)                    | 1.029<br>(1.017-1.036)                  |
| UPC                 | 0.6 (0.3 – 0.8)        | 0.2 (0.1-0.4)              | 0.2 (0.0-0.3)          | 0.1 (0.0-0.2)            | 0.1 (0.0-0.1)                             | 0.1 (0.0-0.2)                           |
| Peso (kg.)          | 4.5 (3.9-5.8)          | 9.3 (6.2-13.6)             | 15.6 (11.9-18.0)       | 21.2 (17.0-23.4)         | 23.8 (21.1-25.8)                          | 24.4 (23.5-27.5)                        |
| ICC <sup>a</sup>    | 2.75 (2-3)             | 2.75 (2.5-3.5)             | 3 (2.5-3.5)            | 3.25 (3-4)               | 3.5 (3-3.5)                               | 3.5 (3-4)                               |

<sup>a</sup>ICC: índice de condición corporal ; <sup>b</sup>Algunos gatos fueron eutanaseados.

## ANEXO 12

**Cuadro 6. Datos demográficos de los perros sanos (N=20) y perros con ERC (N=19) en 3 puntos diferentes en el tiempo: antes que la SDMA sérica se eleve, cuando la SDMA sérica se detectó primero incrementada y cuando la creatinina sérica se detectó primero incrementada o a la muerte.**

|  | Perros sanos           | Perros con ERC  |             |  |             |   |             |
|--|------------------------|---|-------------|--|-------------|---|-------------|
|  |                        | Antes que la SDMA sérica se eleve de $\geq 14$ $\mu\text{g/dL}$ | Valor $P^a$ | Cuando la SDMA sérica se detectó primero incrementada $\geq 14$ $\mu\text{g/dL}$ | Valor $P^a$ | Cuando la creatinina sérica se detectó primero incrementada $\geq 1.4$ $\text{mg/dL}$ o a la muerte | Valor $P^a$ |
| Edad (años)  | 10.5<br>(8.2-13.3)     | 11.7<br>(12.0; 5.9-15.3)  | .06         | 12.8<br>(6.5-15.8)   | <.001       | 13.6<br>(8.6-16.1)  | <.001       |
| Peso (kg.)   | 14.7<br>(8.5-20.8)     | 11.9<br>(8.6-15.6)  | .004        | 11.7<br>(7.7-14.3)   | <.001       | 11.2<br>(8.1-13.1)  | <.001       |
| Concentración de creatinina (mg/dL)  | 0.6<br>(0.4-1.1)       | 0.7<br>(0.4-0.9)  | >.10        | 1.1<br>(0.8-1.7)   | <.001       | 1.5<br>(0.8-3.4)  | <.001       |
| BUN (mg/dL)  | 8.7<br>(4.1-14.2)      | 15.5<br>(7.2-36.1)  | <.001       | 27.2<br>(14.4-50.5)  | <.001       | 42.2<br>(16.4-102.1)  | <.001       |
| Densidad urinaria específica (USG)   | 1.022<br>(1.005-1.049) | 1.019 (N=9) (1.009-1.023)                                       | >.10        | 1.016 (N=15)<br>(1.009-1.023)  | .01         | 1.017 (N=12)<br>(1.008-1.027)   | .05         |
| Radio proteína urinaria-creatinina   | NA                     | 2.3 (N=6)<br>(0.2-7.2)  |             | 2.6 (N=13)<br>(0.1-11.7)   | <.001       | 2.1 (N=6)<br>(0.1-7.5)  |             |
| TFG (mL/min/kg.)   | 4.38<br>(2.33-7.08)    |   |             | 1.38 (N=7)<br>(0.98-1.64)  | <.001       |   |             |
| SDMA sérica ( $\mu\text{g/dL}$ )   | 8.7<br>(4-13.5)        | 10.4 (N=16)<br>(8.4-13.4)                                       | <.001       | 16.8<br>(14.0-31.6)  | <.001       | 22.5<br>(14.0-63.4)   | <.001       |
| Tiempo aproximado del incremento de la SDMA antes de la creatinina sérica (meses) <sup>b</sup> | -                      |   |             |  |             | 9.8<br>(2.2-27.0)   | <.001       |

<sup>a</sup>Perros con ERC fueron comparados con los perros sanos en los 3 puntos en el tiempo.

<sup>b</sup>SDMA sérica incremento antes que la creatinina sérica en 17/19 perros. En 2/19 perros la SDMA sérica incremento al momento de la eutanasia