



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PRACTICA PROFESIONAL SUPERVISADA EN EL AREA DE CLINICA DE PEQUEÑAS ESPECIES REALIZADA EN EL ONTARIO VETERINARY COLLEGE DE LA UNIVERSIDAD DE GUELPH Y EN EL ROYAL CITY ANIMAL HOSPITAL

NEFROPATIA CON PERDIDA DE PROTEINAS EN EL SOFT COATED WHEATEN TERRIER

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :
MARIANA MEDRANO CORDERO

ASESOR: MVZ ESP. CERT. FAUSTO REYES DELGADO



MEXICO, D.F.

2008

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mariana Medrano
Cordero

FECHA: 12/01/04

FIRMA: Mariana Medrano Cordero

A MI MAMA:

Por tu apoyo, optimismo, por ser un ejemplo a seguir y, sobre todo, por tu infinito amor que me ha hecho la persona que soy

A MI HERMANO:

Por tu cariño y apoyo

A LA EXTENSA FAMILIA CORDERO:

Por el amor, el apoyo y su preocupación, por los recuerdos de tantos momentos felices. Gracias a todos

A DAVID Y DIANA:

Mis mejores amigos. Gracias por los momentos tristes y felices que pasamos juntos y por estar siempre junto a mí cuando más los he necesitado

A OCTAVIO, MARITERE, VERONICA Y ELOY:

Por los conocimientos transmitidos, por las oportunidades de desarrollo profesional que me brindaron y, especialmente, gracias por su amistad

A FAUSTO REYES:

Por los conocimientos transmitidos, por tu paciencia, dedicación y amistad.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
DESARROLLO	5
Nefropatía con pérdida de proteínas	5
Patogenia	8
Signos clínicos	12
Diagnóstico	13
Diagnósticos diferenciales	19
Tratamiento	22
Pronóstico	27
CASOS CLINICOS	29
DISCUSION	64
LITERATURA CITADA	69

RESUMEN

MEDRANO CORDERO, MARIANA. Nefropatía con pérdida de proteínas en el Soft Coated Wheaten Terrier (Bajo la dirección de: MVZ Esp. Cert. Fausto Reyes Delgado).

Durante mi estancia en Canadá, como parte del programa de Práctica Profesional Supervisada en el extranjero, se presentaron varios casos de nefropatía con pérdida de proteínas en perros de la raza Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT). Aún se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual se presenta ésta patología en los SCWT, pero se piensa que existen varios factores (genéticos, estructurales, ambientales) que determinan su desarrollo. Algunos investigadores informan que uno de éstos factores es la predisposición que tienen éstos perros para desarrollar hipersensibilidad al alimento, basándose en el hecho de que una gran cantidad de pacientes con nefropatía con pérdida de proteínas también cursan con enteropatía con pérdida de proteínas y que ésta es el resultado de una reacción de hipersensibilidad al alimento, de tipo III, con lo cual se depositan complejos inmunes en los glomérulos renales, lo que causa una glomerulonefritis membranoproliferativa y con el tiempo, insuficiencia renal crónica. Los resultados de las pruebas de laboratorio suelen ser hipoalbuminemia, proteinuria, hipercolesterolemia, azotemia, hiperfosfatemia, eosinofilia, linfopenia, proporción proteína : creatinina urinarias mayor a 1.0 y densidad urinaria mayor a 1.015. El diagnóstico definitivo se basa en la

observación de membranas basales glomerulares engrosadas e incremento en la celularidad en muestras de riñón. En la presente tesina se exponen tres casos diagnosticados con nefropatía con pérdida de proteínas, uno con posibilidades de desarrollar la enfermedad y un quinto caso diagnosticado con enteropatía con pérdida de proteínas. En éstos pacientes, la principal medida terapéutica y preventiva llevada a cabo fue la restricción de proteínas en la dieta.

INTRODUCCION

La "nefropatía" se refiere a la presencia de lesiones morfológicas o funcionales en uno o ambos riñones. ¹ Así, la nefropatía con pérdida de proteínas (NPP) es un desorden en donde se pierden cantidades anormales de proteínas a través de la orina como consecuencia de lesiones renales que pueden ser de origen diverso.

Las enfermedades renales se dividen en padecimientos glomerulares y tubulares. Entre los padecimientos glomerulares se encuentra la glomerulonefritis, la cual, en el hombre, está asociada con complejos inmunes intraglomerulares que afectan la membrana basal. También están las lesiones vasculares, que se observan en enfermedades como la *diabetes mellitus* y el lupus eritematoso sistémico. ²

En cuanto a las enfermedades tubulares, hay dos lesiones básicas, las causadas por nefrotoxinas y la isquemia. ²

La proteinuria se define como la excreción urinaria de cantidades de proteínas superiores a los valores de referencia y se expresa como excreción urinaria de proteína en 24 horas. De forma normal, la pérdida de proteínas promedio en perros es menor a 15 mg/kg/24 horas. ^{3, 4, 5}

Las causas de proteinuria pueden ser preglomerulares, glomerulares y postglomerulares.⁶

La proteinuria preglomerular se divide en dos, 1) la funcional, que es causada por ejercicio extenuante, fiebre, hipotermia, convulsiones o congestión venosa; y 2) la proteinuria por sobrecarga, que se refiere a una capacidad de reabsorción tubular excedida por grandes cantidades de proteínas plasmáticas de bajo peso molecular en el filtrado glomerular, por ejemplo, la producción de paraproteínas (proteínas de Bence Jones) por una neoplasia (mieloma múltiple) y una excesiva hemólisis o rabdomiólisis.⁶

La proteinuria glomerular es causada por glomerulonefritis, amiloidosis o glomeruloesclerosis.⁶

La proteinuria postglomerular es causada principalmente por hemorragia o inflamación del tracto urogenital.⁶

El objetivo de esta tesina es conocer las causas, patogenia, signos clínicos que presentan los pacientes afectados, métodos de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la nefropatía con pérdida de proteínas en Soft Coated Wheaten Terriers.

DESARROLLO

Nefropatía con pérdida de proteínas

En los Soft Coated Wheaten Terriers (SCWT) se ha informado de un síndrome familiar de enteropatía con pérdida de proteínas (EPP), nefropatía con pérdida de proteínas (NPP) o ambos, en el cual la NPP es el resultado de glomerulonefritis. ⁷ La edad a la que se diagnostica la enfermedad es de 5 a 8 años y las hembras son más afectadas que los machos. ⁸

La glomerulonefritis es una enfermedad caracterizada por anomalías morfológicas y funcionales que afectan, primariamente, al glomérulo renal, y es una causa frecuente de falla renal progresiva. Los cambios secundarios que involucran a los túbulos renales, el tejido intersticial y a los vasos sanguíneos pueden hacerse evidentes con una enfermedad glomerular progresiva. ⁹

Los glomérulos actúan como filtros a través de los cuales se crea un ultrafiltrado de plasma. Esta barrera está compuesta por tres componentes principales: el endotelio fenestrado de los capilares, la membrana basal glomerular y las células epiteliales viscerales o podocitos. Estas estructuras contienen glucoproteínas de cargas negativas (polianión glomerular). El glomérulo funciona como un filtro selectivo de tamaños y

cargas.¹ Las sustancias que normalmente no pasan a través de la pared capilar glomerular son aquéllas con un peso molecular mayor de 68,000 daltones y sustancias unidas a proteínas de transporte^{1,9} y la presencia del polianión glomerular restringe la filtración de las macromoléculas circulantes con cargas negativas.¹

El daño glomerular reduce la velocidad de filtración y produce pérdida de proteínas que sobrepasa la capacidad de reabsorción del túbulo. Así, la principal anomalía asociada con glomerulonefritis es una proteinuria persistente y significativa con un sedimento urinario inactivo.¹⁰

Como se mencionó, se piensa que la NPP en los SCWT es producida por glomerulonefritis. Se ha demostrado que ésta es causada, en seres humanos por reacciones de hipersensibilidad al alimento.⁷

Las enfermedades asociadas con glomerulonefritis secundaria en los perros son hepatitis infecciosa canina, endocarditis bacteriana, brucelosis, dirofilariasis, erliquiosis, leishmaniasis, piometra, borreliosis, infección bacteriana crónica, tripanosomiasis, septicemia, pancreatitis, lupus eritematoso sistémico, poliartritis, prostatitis, hiperadrenocorticismos, *diabetes mellitus* y administración de grandes dosis de corticosteroides a largo plazo.¹⁰

Se ha observado que los SCWT muestran un riesgo relativamente alto para el desarrollo de dermatitis alérgica por hipersensibilidad al alimento.⁷ Esta se puede presentar debido a una falla para suprimir la respuesta inmune de la mucosa intestinal a los alérgenos de la comida o por un incremento en la permeabilidad con la absorción de alérgenos intactos o no completamente digeridos.¹¹

La glomerulonefritis puede ser el resultado del depósito de complejos inmunes circulantes que se forman después de la absorción intestinal de antígenos o por la formación *in situ* de complejos inmunes. Hallazgos preliminares en biopsias renales obtenidas de SCWT con NPP son consistentes con los hallazgos realizados en glomérulos con enfermedad por complejos inmunes.¹¹

Por otra parte, se piensa que la NPP familiar en SCWT puede deberse a defectos en uno o más genes estructurales y/o funcionales, afectando el sistema inmune del intestino y del riñón. Estos cambios o defectos pueden ser una disfunción inmunoregulatoria, una respuesta alterada a un factor desencadenante ambiental debida a intolerancia o reacciones cruzadas con epitopos endógenos y un defecto de desarrollo ultraestructural de linfáticos, vasculatura, epitelio y/o membranas basales.⁸

Pese a lo que se expuso, aún no se ha identificado el defecto fundamental responsable de ésta enfermedad.¹²

Patogenia

La hipersensibilidad tipo III es desencadenada por el depósito de complejos inmunes circulantes en los tejidos, produciendo inflamación. Los anticuerpos involucrados son IgG o IgM y los antígenos pueden ser microorganismos, fármacos o autoantígenos.¹³ Las respuestas inflamatorias son causadas como resultado de la activación del sistema del complemento por los complejos inmunes. Los productos del sistema del complemento como C3a y C5a tienen actividades anafilácticas. Estas causan la liberación de aminas vasoactivas por parte de los basófilos y de los mastocitos, lo cual produce un incremento en la permeabilidad vascular, lo que a su vez incrementa el depósito de complejos inmunes y la infiltración neutrofílica. Los neutrófilos son atraídos al lugar de la inflamación por C5a y liberan enzimas lisosomales al tratar de fagocitar los complejos inmunes, dañando las células y los tejidos adyacentes¹⁴ (fig. 1).¹ Estas enzimas también digieren el material de la membrana basal glomerular, lo que provoca la exposición del colágeno que actúa como un potente agregador de plaquetas y se lleva a cabo la liberación de aminas vasoactivas.⁹

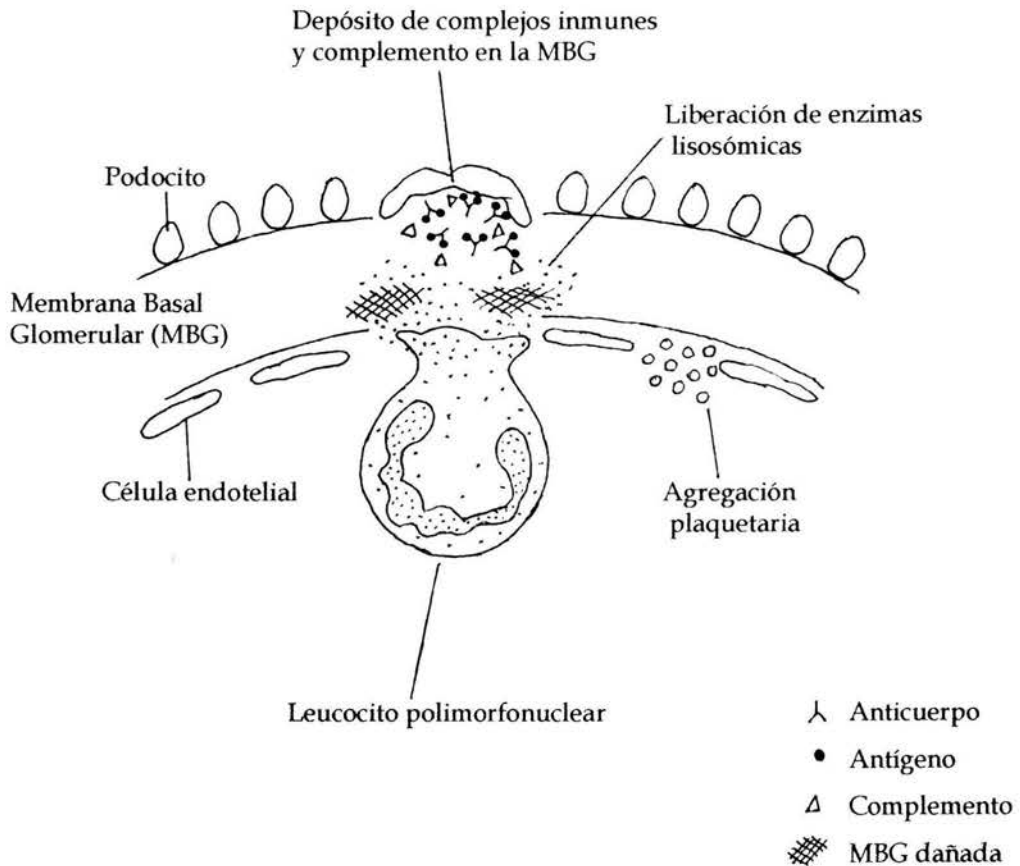


Figura 1. Representación esquemática de la lesión glomerular inmunomediada. Los inmunocomplejos solubles circulantes quedan atrapados en el filtro glomerular y fijan al complemento. Los componentes quimiotácticos del complemento atraen neutrófilos a la zona. Se forman microtrombos debido a la agregación plaquetaria y se liberan aminas vasoactivas. Estas, junto con los radicales libres y las enzimas lisosómicas liberados por los neutrófilos, ocasionan el daño glomerular. Posteriormente se da el paso de proteínas del suero hacia la luz glomerular. (Adaptado a partir de Chew, J.D. y Di Bartola, S. P: Diagnóstico y fisiopatología de la enfermedad renal. En: Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del perro y el gato. Vol. III. Ettinger, S.J., editor. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina, 1992. p. 2034)

La activación y agregación plaquetarias ocurren cuando hubo un daño endotelial o una interacción antígeno-anticuerpo. Estas exacerban el deterioro glomerular al liberar aminas vasoactivas y al facilitar la cascada de la coagulación. Los complejos inmunes también pueden interactuar con los receptores Fc de las plaquetas y desencadenar la liberación de aminas vasoactivas. El lugar en donde se depositan éstos complejos está determinado por la hemodinámica y por la concentración de los complejos inmunes circulantes. El principal sitio en donde se depositan es el glomérulo renal, lo que produce una glomerulonefritis, la cual es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica. La presencia de complejos inmunes en las paredes de los capilares glomerulares es el factor responsable del inicio de la inflamación. Estos pueden depositarse o quedar atrapados en el glomérulo cuando existe un exceso moderado de antígenos o cuando las moléculas de antígenos y anticuerpos están presentes en aproximadamente igual número. ¹⁴

Aparte del depósito de los complejos inmunes preformados, se pueden formar complejos inmunes *in situ* en las paredes de los capilares glomerulares. Esto ocurre cuando los anticuerpos circulantes reaccionan con antígenos glomerulares endógenos o antígenos no glomerulares que se encuentran en ese sitio y se pueden localizar en las paredes de los capilares como resultado de la interacción de las cargas eléctricas o de la afinidad bioquímica con éstas estructuras. ¹⁴

Después de la formación y/o el depósito de complejos inmunes en las paredes de los capilares glomerulares, varios factores contribuyen al daño, como la activación del sistema del complemento, activación y agregación plaquetaria, infiltración de leucocitos polimorfonucleares y la activación de la cascada de la coagulación, con el depósito de fibrina.¹⁴

El glomérulo responde con proliferación celular, engrosamiento de la membrana basal y eventualmente, con hialinización y esclerosis. Una vez que el glomérulo ha sido dañado irreversiblemente, toda la nefrona se vuelve afuncional y es reemplazada por tejido fibroso de cicatrización, la filtración glomerular disminuye y se producen retención de sodio e hipertensión. Las nefronas remanentes compensan esta pérdida con un aumento en la filtración individual. Esta hiperfiltración, junto con la hipertensión y la ingestión de alimento alto en proteína, contribuyen a la hialinización y esclerosis glomerular. La hiperfiltración de las nefronas remanentes produce una pérdida progresiva de nefronas independientemente de los desordenes inmunológicos que estén presentes.¹⁴

Signos clínicos

En la mayor parte de los casos la insuficiencia renal crónica es la única enfermedad inducida por la glomerulonefropatía familiar.¹²

En un estudio realizado en 222 perros de la raza SCWT que se diagnosticaron con EPP (n = 76), EPP/NPP (n = 62) y NPP (n = 84) los signos clínicos más comunes en éstos últimos fueron diarrea de intestino delgado (37%), vómito (65%), pérdida de peso (55%), poliuria/polidipsia (25%), enfermedad tromboembólica (12-18%) y problemas de piel como otitis, atopia o pioderma. En ocasiones se pueden presentar ascitis, edema y/o efusión pleural y rara vez hipertensión.⁸

Los resultados de laboratorio suelen ser hipoalbuminemia, proteinuria, hipercolesterolemia, azotemia, hiperfosfatemia, eosinofilia, linfopenia y proporción proteína : creatinina urinarias (UP/C) > 1.0. En un estudio, más del 50% de los SCWT diagnosticados con NPP presentaron una gravedad específica de la orina > 1.015⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de una nefropatía, que se sospecha es hereditaria, se basa en la detección de las características clínicas esperadas, en la exclusión de otras afecciones que pueden provocar signos similares y en la identificación de lesiones renales características. La evaluación debe constar de historia clínica detallada, exploración física, análisis de orina con examen microscópico del sedimento, perfil químico del suero completo e imágenes del riñón (radiografías y/o ultrasonido).¹² Deben buscarse enfermedades sistémicas subyacentes que puedan provocar el depósito de complejos inmunes en las paredes de los capilares glomerulares, pueden ser de utilidad las radiografías de tórax para evaluar enfermedades metastásicas fungales, parasitarias o bacterianas (fig. 2).⁵

El diagnóstico definitivo de la mayor parte de las nefropatías se basa en la demostración de lesiones características en muestras de riñón obtenidas mediante biopsia o en la necropsia.¹²

Una de las complicaciones de más importancia de la biopsia renal es la hemorragia excesiva, por lo que antes de realizarla se debe hacer una valoración analítica que incluya la determinación del hematócrito, del número de plaquetas (hemostasia primaria), del tiempo de coagulación activado, tiempo de protrombina y del tiempo

de tromboplastina parcial activada (hemostasia secundaria). En seres humanos la presencia de hipertensión se asocia a mayor incidencia de hemorragias y de formación de fístulas arteriovenosas, por lo que también se debe evaluar la presión arterial del paciente antes de realizar la biopsia. ¹⁵

Al examen anatomopatológico, la NPP en los SCWT está caracterizada por la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa. ¹² Esta involucra una lesión glomerular que consiste en engrosamiento difuso de las membranas basales capilares y celularidad incrementada de los ovillos debida a la proliferación de las células mesangiales y glomerulares. ¹⁶ Se le considera una lesión intermedia que puede progresar a glomerulonefritis crónica generalizada y a insuficiencia renal crónica. ⁹

La proteinuria se mide con el uso de tiras reactivas (dipstick), precipitación en ácido sulfosalicílico (SSA), análisis espectrofotométrico o por electroforesis. Las tiras reactivas detectan sobre todo albúmina y la prueba de ácido sulfosalicílico también determina las globulinas. ¹⁷ Sin embargo, éstos análisis son afectados por el volumen y la concentración de la orina. ¹⁸

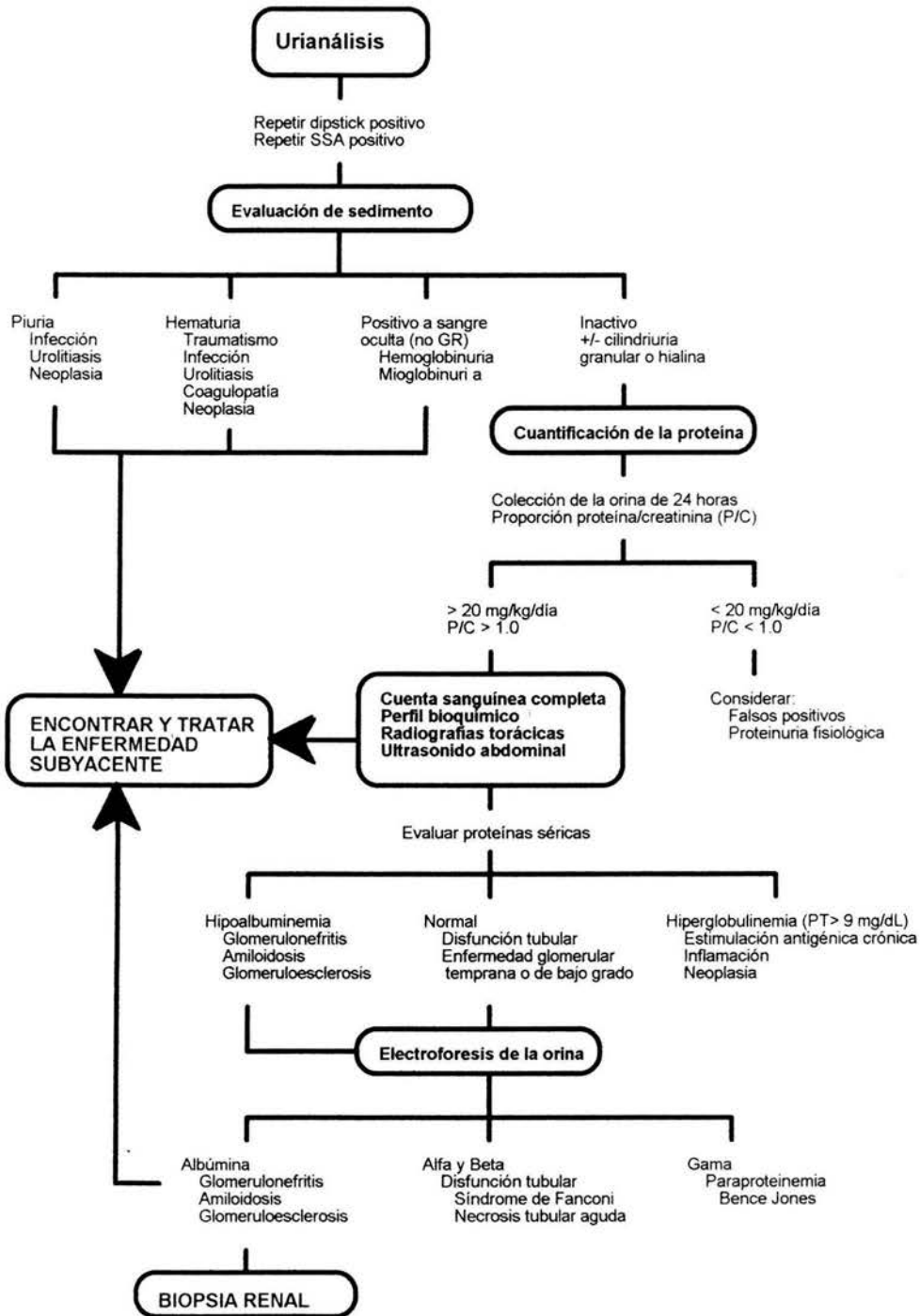


Figura 2. Algoritmo de un acercamiento diagnóstico a la proteinuria (De Hurley, J.K. and Vaden, L.S: Proteinuria in dogs and cats: a diagnostic approach. In: Kirk's Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. XII. Kirk, R.W., editor. W.B. Saunders Co. U.S.A., 2000. p. 939)

El método más valioso para la cuantificación de la proteína sigue siendo el contenido de proteína en orina de 24 horas. El valor se deriva de la multiplicación de la concentración de proteína en la orina colectada en 24 horas por el volumen producido en 24 horas. El número resultante se divide entre el peso del paciente y el valor obtenido se expresa en mg/kg/día.⁵ La excreción de proteína normal en el perro es, en promedio, menor de 15 mg/kg/24 horas.^{3, 4, 5}

La medición de la UP/C es un método usado para determinar la importancia de la proteinuria. A diferencia de los métodos mencionados, éste no es afectado por el volumen y la concentración de la orina. Los pacientes que presenten una UP/C < 0.5 se consideran normales, entre 0.5 y 1.0 se consideran sospechosos y resultados >1.0 son anormales.¹⁸ Una UP/C > 1 corresponde a una pérdida de proteínas de 30 mg/kg/24 horas.¹⁹ La mayoría de los desórdenes pre y postglomerulares causan una proteinuria moderada, con valores de UP/C de 1.0 a 5.0. La glomerulonefritis progresiva y la glomeruloesclerosis tienen valores de UP/C en el rango de 5.0 a 13.0 y la proteinuria severa con valores de UP/C mayores a 13.0 está asociada a amiloidosis o a glomerulonefritis severa.^{5, 18}

Se pueden usar ecuaciones para determinar la pérdida diaria de proteínas (mg/kg) en la orina, esto se lleva a cabo designando a la UP/C como una variable dependiente en un análisis de regresión lineal. Se puede calcular la pérdida urinaria de proteína por

día, resolviendo la ecuación una vez que se ha determinado la UP/C, para ésto es esencial conocer el método de laboratorio usado para determinarla (cuadro 1)¹⁸

Cuadro 1. Ecuaciones para el cálculo de la excreción diaria de proteína urinaria

Método de análisis		Ecuación de regresión (prot. mg/kg/día)
Azul brillante de Coomassie	=	$3.1 + (19.2 \times \text{UP/C})$
Acido tricloroacético Ponceau-S	=	$2.8 + (28.72 \times \text{UP/C})$

(De Lulich, P.J. and Osborne, A.C: Interpretation of Urine Protein-Creatinine. Ratios in Dogs with Glmerular and Nonglomerular Disorders. In: Renal Disease in Small Animal Practice. The Compendium Collection. Veterinary Learning Systems Co. Inc. U.S.A., 1994. p. 243)

Para diagnosticar hipersensibilidad al alimento se usan varios métodos, algunos de ellos son: la restricción de alergenios dietarios seguida de la alimentación con el alimento original o de ingredientes individuales de la dieta inicial,⁷ las pruebas intradérmicas o *in vitro*, la prueba gastroscópica de sensibilidad al alimento²⁰ y la concentración total de IgE fecal.⁷ De todas éstas se prefiere la primera.⁷

En un estudio, 54% de los perros con reacciones adversas al alimento mejoraron con una dieta de eliminación casera de cordero y arroz y desarrollaron una exacerbación de los signos clínicos después de la sustitución de alimentos comerciales limitados en alergenios, por lo tanto, las dietas caseras se han recomendado para el diagnóstico de hipersensibilidad al alimento.²¹ Los ingredientes del régimen alimenticio de

eliminación deben ser seleccionados basándose en la historia individual del paciente y tal vez sea necesario utilizar éste régimen por un período de hasta 10 semanas para lograr la resolución completa de los signos clínicos.²² Se confirma el diagnóstico por medio de un desafío con los componentes del alimento original hasta que los signos se vuelvan a presentar, seguido por la resolución de los signos clínicos durante un segundo período de alimentación con la dieta casera de eliminación. En otro estudio realizado en 51 perros con prurito persistente no estacional, se diagnosticaron como sensibles al alimento a 40 de los 51 perros (78%) utilizando el método mencionado.²¹

Las pruebas intradérmicas y las serológicas se usan en seres humanos para identificar anticuerpos IgE específicos para un alérgeno del alimento. En seres humanos son sólo sugerentes de una hipersensibilidad clínica y tienen una alta incidencia (60 a 65%) de resultados falsos positivos. En medicina veterinaria, específicamente en los perros, la sensibilidad de la prueba intradérmica es del 33%, por lo cual se considera que no son de utilidad para identificar alergias alimentarias en ésta especie.²⁰

La prueba gastroscópica de sensibilidad al alimento involucra la aplicación de pequeños volúmenes de extractos de alimento a la mucosa gástrica y a la evaluación visual de ésta a través de un endoscopio. Los estudios llevados a cabo en seres humanos sugieren que ésta técnica tiene un mejor valor predictivo para la sensibilidad al alimento que las pruebas intradérmicas o las concentraciones séricas de IgE específica. Para realizarla se coloca al paciente anestesiado, en recumbencia

ventral, se insufla con aire el estómago, se pasa el endoscopio dentro del estómago proximal, se selecciona un área plana en la mucosa y se toma una biopsia con el objeto de marcar el sitio de aplicación de los extractos. A continuación se pasa un catéter a través del canal de biopsia del endoscopio, situando la punta arriba de la mucosa, teniendo cuidado de no tocarla, se instila una pequeña cantidad de extracto de alimento (0.5 mL) dentro del catéter y se gotea lentamente dentro de la mucosa, cerca del sitio de la biopsia, el cual se observa continuamente por 2 a 3 minutos y es reevaluado después de 6 a 10 minutos. Se pueden probar hasta 8 extractos por procedimiento. Se considera una respuesta positiva la observación de una inflamación de la mucosa claramente demarcada en el sitio de la aplicación del antígeno. La hiperemia localizada persistente sin inflamación o la inflamación moderada pobremente demarcada se consideran resultados sospechosos. ²³ Se recomienda el uso de la técnica de restricción y desafío para confirmar los resultados de la gastroscopía. ¹¹

Diagnósticos diferenciales

Algunas enfermedades que cursan con glomerulonefropatía y proteinuria son:

Infecciosas

-Borreliosis

Falta página

N° 20

-*Diabetes mellitus*

-Hiperadrenocorticismo

-Hipertensión

-Insuficiencia renal

Iatrogénicas

-Reacciones medicamentosas (glucocorticoides, sulfamidas, hemoderivados)

-Implantes quirúrgicos

Neoplasias

Otras

-Familiars

-Hiperfiltración

-Idiopáticas

(De Lulich, P.J.; Osborne, A.C. and Polzin, J.D: Diagnosis and long-term management of protein losing glomerulonephropathy. A 5-Year Case-Based Approach. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Vol. 26. Number 6. November, 1996. p. 1404)

Tratamiento

El tratamiento de la NPP se puede resumir de la siguiente manera:

- Dieta baja en proteínas, fósforo y sodio
- Dieta hipoalergénica e inmunosupresores*
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Terapia antiplaquetaria
- Anticoagulantes (si se presenta tromboembolismo)
- Terapia de líquidos (si es necesario)

La reducción en la proteína de la dieta ha reducido la magnitud de la proteinuria en perros con NPP. Se recomienda el uso de alimentos diseñados para pacientes con falla renal, así como revisar a los pacientes a intervalos de 2 a 4 semanas para determinar la cantidad óptima de proteína dietaria.²⁴ Se recomienda un alimento que aporte 2 a 2.5 g de proteína/kg/día.⁹

El control dietético previene o atenúa los signos clínicos de uremia, reduce los signos de desequilibrio de minerales y electrolitos y puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal crónica.³

* No se ha demostrado la eficacia de éstas medidas terapéuticas

Se recomienda un alimento que aporte del 11 al 12% de las calorías en forma de proteínas de alto valor biológico (14.5 a 15% de la materia seca), con bajo contenido de fósforo (0.15 a 0.3% de la materia seca), con una proporción de 2.5 : 1 de la serie de ácidos grasos omega-6 : omega-3, con un contenido de potasio de 0.3 a 0.5% y de sodio de 0.1 a 0.25% en la materia seca.³

En estudios realizados en ratas con riñones remanentes, se ha concluido que las medidas que reducen la proteinuria, como las dietas bajas en proteínas y la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se asocian con una progresión más lenta de la enfermedad renal.²⁵ En una investigación se utilizaron modelos caninos con nefritis hereditaria para evaluar el efecto que tenía un inhibidor de la ECA (enalapril) en la insuficiencia renal crónica. Los perros fueron asignados a dos grupos, un grupo fué tratado con enalapril (2 mg/kg BID) y el otro permaneció sin tratamiento, al finalizar el estudio, los perros tratados sobrevivieron 261 días, en comparación con los no tratados que sobrevivieron por 197 días. Los primeros mostraban una membrana basal capilar glomerular 67% más normal, tasas de filtración glomerular más altas y menos azotemia que los no tratados. El tratamiento se inició antes de que se presentara la insuficiencia renal crónica.²⁶

Aún no se determina si la alimentación con hidrolizados y la suplementación con cromoglicato de sodio son eficaces en el manejo de la NPP y si administrar un

alimento hidrolizado a partir del destete y en adelante puede prevenir la presentación de la enfermedad en perros genéticamente susceptibles.²⁷

En seres humanos se utilizan alimentos hidrolizados para tratar las reacciones de hipersensibilidad al alimento. Estas preparaciones se enfocan a alterar el alérgeno para eliminar una respuesta inmune y pueden ser consideradas como ingredientes hipoalergénicos.²⁸ Algunos productos veterinarios que contienen hidrolizados de proteínas como ingredientes principales son Hill's Prescription Diet Canine z/d Ultra Allergen Free, Hill's Prescription Diet Canine z/d Low Allergen y Purina CNM HA-Formula.²⁹

Se ha recomendado el uso de drogas inmunosupresoras en perros con glomerulonefritis, en un intento para alterar la base inmunológica de la enfermedad,³⁰ entre éstos fármacos se han usado prednisona o prednisolona a dosis de 2.2 a 4.4 mg/kg PO SID, azatioprina a 2.2 mg/kg PO SID y después cada 48 horas, clorambucil a 0.1-0.2 mg/kg PO SID y después cada 48 horas, dapsona a 1mg/kg PO TID y después como se necesite y ciclosporina 15-27 mg/kg/día PO.³¹ Los inmunosupresores deben usarse con cuidado en perros con glomerulonefritis debido a que no se han registrado respuestas terapéuticas consistentes al tratamiento de enfermedades glomerulares con éstas drogas. Si son usadas, se debe medir la UP/C al menos una vez al mes para evaluar su efectividad, si la magnitud de la proteinuria aumenta, los inmunosupresores deben cambiarse o discontinuarse.³²

En un estudio se concluyó que el tratamiento con ciclosporina no redujo la proteinuria asociada con glomerulonefritis idiopática en perros.³⁰ Para éste estudio se utilizaron trece perros, de los cuales a 7 se les administró un placebo y a los 6 restantes ciclosporina a una dosis de 10 mg/kg SID durante un período de 6 meses. Al término del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a los valores de proteína total sérica, albúmina, nitrógeno ureico y creatinina, concentraciones plasmáticas de proteínas, cuenta plaquetaria, UP/C, eliminación de creatinina endógena y concentraciones de 24 horas de proteína urinaria. Sin embargo, los signos clínicos fueron más severos en los perros a los cuales se les administró ciclosporina. Se concluyó que el uso de ciclosporina en el tratamiento de pacientes con glomerulonefritis no parece ser útil teniendo en consideración el costo y la frecuencia de los efectos adversos relacionados con la administración de ésta droga.³³

En un esfuerzo por encontrar otras opciones terapéuticas, en un estudio realizado en una perra diagnosticada con glomerulonefritis, se utilizó un tratamiento a base de aspirina a dosis de 1 mg/kg SID, benazepril a 0.5 mg/kg SID y mofetil de micofelonato a 15 mg/kg SID, con el cual se detuvo la proteinuria y la hematuria 18 días después de iniciado. El mofetil de micofelonato es una droga que parece inhibir la inmunidad celular y humoral. Se ha usado en seres humanos para el control del rechazo de transplantes. Se observó que en el día 19 después de comenzar con la

administración de aspirina y benazepril, la hematuria seguía siendo severa y en el día 14 después de la adición de mofetil de micofelonato, la orina estaba libre de proteína y células sanguíneas. Sin embargo, el mayor impedimento del uso de ésta droga en la práctica veterinaria es su alto costo.³⁴

Debido a que existe evidencia de que las plaquetas y los tromboxanos participan de manera integral en la patogenia de la glomerulonefritis, se ha usado la aspirina a dosis bajas (0.5-5 mg/kg PO SID o BID) para el tratamiento de pacientes con ésta enfermedad. En varios estudios experimentales se han demostrado respuestas beneficiosas a la terapia antiplaquetaria con ésta droga.³²

Puede ser necesaria la terapia de líquidos para corregir las alteraciones electrolíticas, para reducir la magnitud de la azotemia, para maximizar la función excretora renal y para tratar la deshidratación en pacientes con pérdidas severas de fluidos por vómito, diarrea o poliuria.³⁵

Es recomendable la evaluación frecuente de la UP/C, así como la presión arterial, el peso corporal, el nitrógeno ureico sérico, la creatinina, la albúmina y las concentraciones de electrolitos. Idealmente, las reevaluaciones de los pacientes deben realizarse a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses después de haber iniciado el tratamiento.¹⁰

Midiendo la tasa de filtración glomerular (TFG) por la eliminación urinaria de inulina es la prueba más útil para monitorear la progresión de la enfermedad renal, pero éste método es muy complicado para llevarse a cabo en la práctica clínica. También se puede medir la TFG con la eliminación de creatinina exógena, sin embargo, el método usado para éste fin subestima la TFG debido a las proporciones variables de creatinina y de reactivos diferentes a la creatinina que se encuentran en el plasma. ²⁵

Pronóstico

La mayoría de los casos de NPP progresan a insuficiencia renal crónica debido a que no es identificada la causa subyacente de la enfermedad. ²⁴ La pérdida progresiva de función puede ser causada por la persistencia de factores que iniciaron la enfermedad, pero el daño en las nefronas es autoprogresivo una vez que la masa renal es reducida a un nivel crítico. ²⁵ Existen tres hipótesis que explican la progresión de la enfermedad: los efectos de la hipertensión, la hiperfiltración en las nefronas sobrevivientes y la acumulación de fosfato. ³⁶

El pronóstico de los pacientes es muy variable. Se ha visto a perros severamente afectados recuperarse y tener un tiempo de sobrevida de dos a tres años y a perros

aparentemente moderadamente afectados, morir a los dos meses de haber hecho el diagnóstico. Los pacientes con NPP que cursan con falla renal al momento del diagnóstico, tienen un pronóstico más reservado.³⁷

Los factores ambientales parecen afectar la severidad de los signos clínicos. Debe evitarse el estrés en la medida de lo posible y los cambios de dieta frecuentes. Cuando se sospecha de enfermedades hereditarias es recomendable que las hembras afectadas no se apareen.³⁷

CASOS CLINICOS

CASO 1

Nombre: Barlee Johnson

Raza: Soft Coated Wheaten Terrier

Edad: 7 años

Sexo: Macho (castrado)

Barlee fue presentado al Ontario Veterinary College con una historia de dos meses de claudicación progresiva y debilidad en los miembros pélvicos. De acuerdo con el propietario Barlee estaba aletargado y no le interesaba la comida como antes por dos meses. Al realizar el examen físico no se encontraron anomalías significativas. En el análisis de la postura mostraba una claudicación severa del miembro pélvico izquierdo.

Entre otros exámenes de laboratorio, se practicó un urianálisis (cuadro 2).

Cuadro 2. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Gravedad específica	1.016	1.015-1.045	--
Proteínas	10.0	< 0.3	g/L

Interpretación:

Gravedad específica de la orina moderadamente baja con marcada proteinuria.

Se repitió el urianálisis para verificar la proteinuria y se realizó la prueba para determinar la UP/C (cuadros 3 y 4).

Cuadro 3. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Gravedad específica	1.018	1.015-1.045	--
Proteínas	6.0	< 0.3	g/L
Eritrocitos	4-8	0-10	/campo (400X)

Interpretación:

Marcada proteinuria .

Cuadro 4. Determinación de la UP/C

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Prop. prot./creat. urinarias	4.1	0.0-1.0	--

Interpretación:

Proporción proteína/creatinina urinarias elevada debido a una posible enfermedad glomerular.

Aplicando las fórmulas del cuadro 1 (p.17) :

$$3.1 + (19.2 \times 4.1) = 81.8 \text{ mg/kg/día}$$

$$2.8 + (28.72 \times 4.1) = 120.5 \text{ mg/kg/día}$$

El paciente estaba perdiendo en promedio 101.1 mg de proteína/kg/día en la orina.

Se detectaron los siguientes problemas:

1.- Anormalidades en la postura inducidas por el ejercicio.

Para este problema los diagnósticos diferenciales fueron poliartritis, polineuropatía, polimiopatía y *miastenia gravis*. Las primeras tres posibilidades fueron descartadas, el resultado para *miastenia gravis* quedó pendiente.

2.- Dolor relacionado a la espina caudal y/o a los miembros pélvicos.

El diagnóstico presuntivo fue una irritación de las raíces nerviosas en L6-7 o L7-S1.

Los diagnósticos diferenciales fueron enfermedad del disco intervertebral, estenosis lumbosacra y una lesión que ocupe el espacio intervertebral.

3.- Nefropatía con pérdida de proteínas.

Barlee estaba perdiendo cantidades significativas de proteínas en la orina debido a una glomerulonefritis hereditaria de los SCWT. Era muy probable que ésta condición progresara a falla/insuficiencia renal con el tiempo. Barlee no mostraba signos clínicos de insuficiencia renal en ese momento. Se recomendó evaluar el tratamiento para prevenir un futuro deterioro de su estado de salud.

No se instauró tratamiento para ésta última y no fue posible realizar un seguimiento debido a que al hospital del Ontario Veterinary College sólo llegan pacientes remitidos por sus veterinarios de confianza con el propósito de obtener un diagnóstico más completo y una vez hecho esto, el tratamiento, el seguimiento y el cuidado de los pacientes quedan a cargo de sus veterinarios.

CASO 2

Nombre: Brogan Lording

Raza: Soft Coated Wheaten Terrier

Edad: 5 meses

Sexo: Hembra

Brogan fue presentada a consulta en el Royal City Animal Hospital el 28 de marzo de 2002 para evaluar su estado de salud con el fin de fijar una fecha para llevar a cabo la ovariectomía, al realizar el examen físico no se encontraron anomalías y los propietarios comentaron que Brogan gozaba de muy buena salud. Se obtuvieron muestras de sangre y se enviaron al laboratorio para realizar un hemograma y un perfil bioquímico prequirúrgicos (cuadros 5 y 6).

Cuadro 5. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.34	0.37-0.55	L/L
Eritrocitos	5	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$

Interpretación:

Hemograma sin alteraciones de acuerdo a la edad de la paciente.

Cuadro 6. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Proteínas totales	50	54-75	g/L

Interpretación:

Hipoproteinemia normal para la edad de la paciente.

Se decidió programar una cita para obtener muestras de orina y de sangre para realizar hemograma, perfil bioquímico y urianálisis (cuadros 7, 8 y 9).

Cuadro 7. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.36	0.37-0.55	L/L
Eritrocitos	5.4	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$

Interpretación:

Hemograma sin alteraciones de acuerdo a la edad de la paciente.

Cuadro 8. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Proteínas totales	50	54-75	g/L
Relación A/G	1.9	0.9-1.3	unidades
Calcio	2.88	2.12-2.80	mmol/L
Fósforo	2.6	0.8-2.2	mmol/L

Interpretación:

Hipercalcemia debida posiblemente a un error del laboratorio, hiperfosforemia e hipoproteinemia asociadas con la edad de la paciente.

Cuadro 9. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	6.5	5.5-7.5	--
Gravedad específica	1.013	1.015-1.045	--
Sangre	++	negativo	--

Interpretación:

Isostenuria por probable insuficiencia renal y orina con presencia de sangre asociada al método utilizado para la obtención de la muestra.

Se recomendó a los propietarios repetir los estudios de sangre en seis meses y en tres meses repetir el urianálisis para verificar que no exista proteinuria. En esta visita Brogan seguía con buena salud, sin vómito ni diarrea, ni signos clínicos de alguna enfermedad. El peso fue de 7.9 kg.

El diagnóstico hasta ese momento era una posible nefropatía con pérdida de proteínas.

La paciente ya no se presentó a consulta por causas desconocidas.

CASO 3

Nombre: Farley Lording

Raza: Soft Coated Wheaten Terrier

Edad: 2 años, 10 meses

Sexo: Macho (castrado)

Farley fue presentado a consulta al Royal City Animal Hospital en noviembre de 2000 debido a que tenía una historia de vómito crónico. Al realizar la anamnesis la propietaria comentó que había notado que Farley había incrementado su ingestión de agua. Al realizar el examen físico se observó que el paciente presentaba pelo escaso y delgado, no se encontraron otras anomalías. Se obtuvieron muestras de sangre y de orina para realizar química sanguínea, hemograma y urianálisis (cuadros 10, 11 y 12).

Cuadro 10. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	9	3.0-8.0	mmol/L
Relación A/G	1.4	0.9-1.3	unidades
Cloro	125	101-119	mmol/L

Interpretación:

Hiperazotemia prerenal debida a posible deshidratación e hipercloremia por hemoconcentración.

Cuadro 11. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hemoglobina	186	120-180	g/L
Eosinófilos	4.1	0.0-1.23	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Eritrocitosis relativa por hemoconcentración y eosinofilia de origen indeterminado.

Cuadro 12. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	6	5.5-7.5	--
Gravedad específica	1.050	1.015-1.045	--
Proteínas	10	< 0.3	g/L

Interpretación:

Marcada proteinuria con hiperstenuria debido posiblemente a deshidratación.

Se tomaron muestras de heces para realizar la prueba de Baermann y la de flotación fecal, ambos resultados fueron negativos. También se midió la UP/C, el resultado fue 0.1 (rango de referencia 0.0-1.0) resultado no consistente con nefropatía con pérdida de proteínas.

En noviembre de 2001 se realizaron otros análisis de laboratorio (cuadros 13 y 14).

Cuadro 13. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	8.1	3.0-8.0	mmol/L
Relación A/G	1.5	0.9-1.3	unidades

Interpretación:

Incremento de urea por hemoconcentración.

Cuadro 14. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.57	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	200	120-180	g/L
MCH	25	19-24	pg
Monocitos	0.0	0.2-1.4	$\times 10^9/L$
Eosinófilos	1.5	0.0-1.2	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Eritrocitosis relativa por hemoconcentración y eosinofilia de origen indeterminado.

Se realizó otra prueba de Baermann y el resultado fue negativo. Posteriormente se llevó a cabo un estudio para detectar Giardia y el resultado fue negativo.

La dueña del criadero de donde provienen Farley y Brogan les comentó a los propietarios de éstos que algunos de sus perros tenían una historia de eosinofilia.

Se realizó la prueba de estimulación con ACTH para descartar hiperadrenocorticismismo (cuadro 15).

Cuadro 15. Prueba de estimulación con ACTH

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Cortisol (0 hr)	283	15-120	nmol/L
Cortisol (1 hr ACTH)	336	220-550	nmol/L
Cortisol (2 hr ACTH)	160	220-550	nmol/L

Interpretación

Resultados no consistentes con hiperadrenocorticismos.

Se enviaron unas muestras de heces a la Universidad de Texas para realizar una prueba de proteínasa (cuadro 16).

Cuadro 16. Prueba de proteínasa Alfa 1

Proteínasa Alfa 1 canina	Resultado	Rango de control	Unidades
Inhibidor, muestra A	3.6	0.023-5.67	g/g
Inhibidor, muestra B	4.9	0.023-5.67	g/g
Inhibidor, muestra C	20.5	0.023-5.67	g/g

Interpretación:

Muestra A	Resultado dentro del rango normal
Muestra B	Resultado dentro del rango normal
Muestra C	Consistente con enfermedad intestinal

Diagnóstico:

Enteropatía con pérdida de proteínas familiar, con riesgo de presentar con el tiempo nefropatía con pérdida de proteínas.

El paciente ya no se presentó a consulta por causas desconocidas.

CASO 4

Nombre: Murphy Wallbank

Raza: Soft Coated Wheaten Terrier

Edad: 10 años

Sexo: Macho (castrado)

Murphy fue presentado al Royal City Animal Hospital por una historia clínica de pioderma, 4 a 5 meses de diarrea y de 2 a 3 meses de vómito, presentando también melena y hematequezia. Fue referido al Ontario Veterinary College en donde realizaron los siguientes estudios: hemograma, química sanguínea, urianálisis, flotación fecal, prueba de estimulación con ACTH, ultrasonido abdominal, gastroscopía, cultivo bacteriano del fluido gastrointestinal y aspiración y biopsia de médula ósea. El hemograma reveló una leucopenia moderada ($3.9 \times 10^9/L$) y neutropenia ($0.9 \times 10^9/L$). La flotación fecal resultó negativa. La química sanguínea, el urianálisis, la prueba de estimulación con ACTH, el ultrasonido y la gastroscopía fueron normales. Las biopsias intestinales revelaron fibrosis crónica del estómago, duodeno y colon con inflamación eosinofílica del intestino. La aspiración de médula ósea no fue suficiente para emitir un diagnóstico debido a que presentaba hemodilución y la biopsia reveló una disminución de la serie mieloide sin evidencia de maduración, los diagnósticos diferenciales para éste problema fueron toxicidad farmacológica, destrucción inmunomediada, enfermedad infecciosa o enfermedad

metabólica. El diagnóstico definitivo fue enfermedad inflamatoria eosinofílica del intestino. El plan terapéutico consistió en la administración de doxiciclina (150 mg dosis total PO BID por 15 días), de cefalexina y de prednisona a dosis bajas (5 mg dosis total PO SID).

Aproximadamente un mes después (3/7/99), los propietarios reportaron que Murphy presentaba poliuria, se realizó un urianálisis que resultó normal, por lo que se concluyó que la poliuria era resultado del tratamiento con esteroides.

En diciembre de 2000, durante la revisión del paciente se encontró una región alopécica localizada en el dorso y el cuello, el diagnóstico fue seborrea, y recibió tratamiento para ésta.

El 13/1/01 se presentó a revisión y no se encontraron signos de seborrea, pero se detectó una masa localizada en el miembro pélvico izquierdo aproximadamente de 2 cm de diámetro y firmemente adherida que resultó ser un quiste de inclusión epidermal, se decidió extirparlo posteriormente.

En los meses que siguieron se realizaron varios análisis de laboratorio (cuadros 17, 18 y 19).

25/4/01

Cuadro 17. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.35	0.37-0.55	L/L
Leucocitos	2.2	6-17	$\times 10^9/L$
Neutrófilos seg.	0.66	2.9-10.6	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Anemia y leucopenia por neutropenia asociadas a un trastorno en la mielopoyesis de origen indeterminado.

Cuadro 18. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	9.1	3.0-8.0	mmol/L
Fosfatasa alcalina	476	24-141	U/L
Albúmina	25	29-43	g/L
Potasio	5.6	3.8-5.4	mmol/L

Interpretación:

Hiperazotemia prerenal secundaria a hipoalbuminemia, hipoalbuminemia debida posiblemente a pérdida de proteínas a nivel gastrointestinal, hipercaliemia debida posiblemente a hemólisis (pseudohipercaliemia) y fosfatasa alcalina incrementada por la acción de los esteroides.

2/8/01

Cuadro 19. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Leucocitos	2.1	6-17	$\times 10^9/L$
Neutrófilos seg.	1.34	2.9-10.6	$\times 10^9/L$
Linfocitos	0.48	0.8-5.1	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Leucopenia por neutropenia y linfopenia asociadas a un trastorno de la mielopoyesis de origen indeterminado.

El 13/10/01 se presentó a revisión y se detectó pérdida de peso (antes 31 Kg y en esa ocasión 26 Kg) y claudicación del miembro pélvico derecho. El tratamiento que tenía en ese momento era metronidazol 250 mg dosis total PO BID, prednisona 5 mg dosis total PO cada 48 hrs y alimento i/d de Hill's. Al realizar el examen físico se observó dolor en la rodilla derecha y la cadera, era imposible extender caudalmente el miembro pélvico derecho. Presentaba movimiento de cajón positivo en la rodilla derecha. Se tomaron radiografías de la articulación de la cadera, pero no se observaron anomalías. En las radiografías de la rodilla se observó aumento del espacio articular femorotibial. No se recetaron antiinflamatorios debido a que ya se estaba administrando prednisona.

En visitas posteriores se realizaron análisis de laboratorio (cuadros 20 y 21).

9/11/01

Cuadro 20. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	10.4	3.0-8.0	mmol/L
Colesterol	11.8	3-9.9	mmol/L
Fosfatasa alcalina	594	24-141	U/L

Interpretación:

Hiperazotemia prerenal probablemente debida a deshidratación, hipercolesterolemia y fosfatasa alcalina incrementada por la acción de los esteroides.

Cuadro 21. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Leucocitos	2	6-17	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	0.9	3-11.5	$\times 10^9/L$
Monocitos	0.1	0.2-1.4	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Leucopenia por neutropenia asociada a un defecto en la mielopoyesis de origen indeterminado.

Debido a que el paciente presentaba problemas dermatológicos frecuentemente, se decidió realizar una determinación de T4 libre (cuadro 22).

Cuadro 22. Determinación de T4 libre

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
T4 libre	8.2	12-45	pmol/L

Interpretación :

T4 libre disminuída posiblemente debido a hipotiroidismo.

El 3 de diciembre se realizó otra determinación de T4 y el resultado fué de 16.7 nmol/L (normal 19.0-58.0 nmol/L), se le diagnosticó hipotiroidismo y se instauró un tratamiento con levotiroxina sódica.

El 27/12/01 se extirpó quirúrgicamente el quiste (pág. 44) debido a que había estado drenando, no hubo ninguna complicación.

Posteriormente se realizaron otros estudios de laboratorio (cuadros 23 al 28).

2/1/02

Cuadro 23. Determinación de T4, T4 libre y TSH canina

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
T4	22.9	19.0-58.0	nmol/L
T4 libre	16	12-45	pmol/L
TSH canina	< 0.03	0.04-0.35	ng/mL

Interpretación:

Valores de T4 basal y T4 libre dentro de los valores de referencia a un mes después de iniciado el tratamiento lo que indica una respuesta favorable. Se dificulta interpretar el resultado de la TSH endógena debido a que generalmente se mide antes de iniciar el tratamiento.

2/4/02

Cuadro 24. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	6.5	5.5-7.5	--
Gravedad específica	1.012	1.015-1.045	--
Proteínas	0.3	< 0.3	g/L
Sangre	+	negativo	--

Interpretación:

Isostenuria y moderada proteinuria asociadas a una posible insuficiencia renal

Cuadro 25. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	10.7	3.0-8.0	mmol/L
Creatinina	165	30-140	umol/L
Fosfatasa alcalina	357	24-141	U/L
Proteínas totales	48	54-75	g/L

Interpretación:

Azotemia renal con hipoproteinemia posiblemente relacionadas a insuficiencia renal, fosfatasa alcalina incrementada por la acción de esteroides endógenos.

Cuadro 26. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Eritrocitos	5.1	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
Plaquetas	149	200-500	$\times 10^9/L$
Leucocitos	2.5	6-17	$\times 10^9/L$
Neutrófilos	1.3	3-11.5	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Pancitopenia debida a un defecto en la mielopoyesis de origen indeterminado.

Cuadro 27. Determinación de T4 libre

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
T4 libre	32.3	12-45	pmol/L

Interpretación:

T4 libre dentro de los rangos de referencia a los 4 meses post tratamiento lo que indica una buena respuesta.

6/4/02

Cuadro 28. Determinación de la UP/C

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Prop. prot./creat. urinarias	10.5	0.0-1.0	--

Interpretación:

Resultado sugerente de enfermedad glomerular

Aplicando las fórmulas del cuadro 1:

$$3.1 + (19.2 \times 10.5) = 204.7 \text{ mg/kg/día}$$

$$2.8 + (28.72 \times 10.5) = 304.4 \text{ mg/kg/día}$$

Murphy mostraba una pérdida de proteínas urinaria en promedio de 254.5 mg/kg/día

Con base en los resultados de laboratorio se concluyó lo siguiente:

- El paciente presentaba una moderada a severa excreción de proteínas por el glomérulo. Había excedido la pérdida tubular.
- Nefropatía glomerular primaria

El paciente ya no se presentó a consulta por causas desconocidas.

CASO 5

Nombre: Casey McIntyre

Raza: Soft Coated Wheaten Terrier

Edad: 6 años

Sexo: Macho (castrado)

Se presentó a consulta en junio de 1998 para realizar una profilaxis dental, la historia clínica previa es de otitis externa recurrente. Se realizaron análisis de sangre prequirúrgicos, la única anormalidad que presentaba era un valor de urea de 10.6 mmol/L (valor de referencia: 3.0-8.0 mmol/L). Los diagnósticos presuntivos fueron: azotemia prerenal, alimento alto en proteína o nefropatía con pérdida de proteínas.

Posteriormente se realizó un urianálisis (cuadro 29).

Cuadro 29. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	6	5.5-7.5	--
Gravedad específica	> 1.050	1.015-1.045	--
Proteínas	< 0.03	< 0.3	g/L

Interpretación:

Hiperstenuria debida posiblemente a deshidratación.

Se recomendó realizar estudios de sangre en tres meses.

Se presentó a consulta en varias ocasiones, una de éstas fue en agosto de 1998, con el motivo de revisar un quiste localizado en el dorso, el cual había estado presente por meses, pero que había aumentado de tamaño en los cinco días anteriores a la consulta. Al realizar el examen físico se detectó el quiste localizado en el tórax dorsal, de 3 a 4 cm de diámetro y presentando descarga purulenta. Como tratamiento se recetó cefalexina (500 mg dosis total BID durante 7 días). Una semana después se presentó a revisión y se encontró que el quiste había disminuído de tamaño, pero se palparon tres pequeños nódulos en el tórax lateral izquierdo, se recomendó realizar biopsias. Se volvió a recetar cefalexina por una semana. Al término de éste período se presentó a revisión y se concluyó que los nódulos debían ser removidos quirúrgicamente, lo que se llevó a cabo al día siguiente, las masas fueron analizadas y resultaron ser quistes intradérmicos. Se envió al paciente a casa en donde se recuperó satisfactoriamente.

Aproximadamente un mes después acudió a consulta porque presentó diarrea sanguinolenta y anorexia. Al realizar el examen físico no se detectaron anormalidades. El diagnóstico fue colitis y se recetó metronidazol (500 mg dosis total BID durante 5 días). El tratamiento resultó exitoso.

Un año después (octubre de 2000) los propietarios notaron una disminución de peso del paciente, se realizaron perfil bioquímico y urianálisis (cuadros 30 y 31).

Cuadro 30. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	10.4	3.0-8.0	mmol/L
Amilasa	3236	10-3200	U/L

Interpretación:

Hiperazotemia prerenal posiblemente causada por deshidratación, por consumo de alimento con un alto contenido de proteínas o por la existencia de un desorden glomerular.

Cuadro 31. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	8.5	5.5-7.5	--
Gravedad específica	1.035	1.015-1.045	--
Proteínas	> 0.6	< 0.3	g/L
Sangre	++	negativo	--

Interpretación:

Orina alcalina posiblemente debido a un almacenamiento prolongado de la muestra o a la existencia de una infección del tracto urinario.

Por la alcalinidad de la muestra no es posible realizar una valoración de las proteínas

Se realizó la determinación de la UP/C (cuadro 32).

Cuadro 32. Determinación de la UP/C

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Prop. prot./creat. urinarias	1.9	0.0-1.0	--

Interpretación:

Resultado sugerente de la existencia de un desorden pre glomerular

Aplicando las fórmulas del cuadro 1:

$$3.1 + (19.2 \times 1.9) = 39.6 \text{ mg/kg/día}$$

$$2.8 + (28.72 \times 1.9) = 57.4 \text{ mg/kg/día}$$

Casey estaba perdiendo en promedio 48.5 mg de proteína/kg/día en la orina.

Se envió a casa con la misma dieta, el paciente ganó peso y, aparentemente, no presentaba ningún problema de salud.

En enero de 2001 se extirparon otras tres masas que resultaron ser adenomas sebáceos.

En febrero del mismo año se presentó a consulta con la queja de que presentaba prurito y secreción en el oído izquierdo. El diagnóstico fue otitis externa, se realizó lavado ótico y se envió a casa con cefalexina (500 mg dosis total BID por 10 días). El problema se resolvió.

En mayo del mismo año se presentó a consulta porque presentaba descarga ocular bilateral. El diagnóstico fue conjuntivitis bacteriana, se le dió tratamiento y se obtuvo una buena respuesta. No se presentaron problemas de salud posteriormente.

En febrero de 2002 se presentó a consulta porque había disminuído de peso (pesaba 15 kg). Se realizaron otros análisis de sangre (cuadros 33 y 34).

Cuadro 33. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	32.1	3.0-8.0	mmol/L
Creatinina	321	30-140	Umol/L
Colesterol	10.4	3.0-9.9	mmol/L
Fosfatasa alcalina	20	24-141	U/L
Creatina cinasa	389	5-235	U/L
Proteínas totales	29	54-75	g/L
Albúmina	14	20-40	g/L
Potasio	6.0	3.7-5.7	mmol/L
Cloro	123	101-119	mmol/L

Interpretación:

Azotemia renal, hipercolesterolemia, hipoproteinemia por hipoalbuminemia causada por posible pérdida de proteínas a nivel renal, hipercalemia secundaria a una posible acidosis metabólica hiperclorémica.

Cuadro 34. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.27	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	95	120-180	g/L
Eritrocitos	3.6	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$
Leucocitos	5	6.0-17.0	$\times 10^9/L$

Interpretación:

Anemia y leucopenia asociadas a una posible insuficiencia renal.

Se realizaron otros análisis de laboratorio (cuadros 35 al 38).

Cuadro 35. Datos disponibles del urianálisis

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
pH	6.5	5.5-7.5	--
Gravedad específica	1.014	1.015-1.045	--
Proteínas	0.3	< 0.3	g/L

Interpretación:

Gravedad específica baja con una moderada proteinuria por una posible insuficiencia renal.

Cuadro 36. Datos disponibles del hemograma

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Hematócrito	0.18	0.37-0.55	L/L
Hemoglobina	66	120-180	g/L
Eritrocitos	2.5	5.5-8.5	$\times 10^{12}/L$

Interpretación:

Anemia severa asociada a una posible insuficiencia renal crónica.

Cuadro 37. Datos disponibles de la química sanguínea

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Urea	33.2	3.0-8.0	mmol/L
Creatinina	362	30-140	Umol/L
Proteínas totales	29	54-75	g/L
Albúmina	14	20-40	g/L
Fósforo	3.2	0.8-2.2	mmol/L
Potasio	6.3	3.7-5.7	mmol/L
Na/K	23	25-40	mmol/L

Interpretación:

Azotemia renal, hipoproteinemia por hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hipercaliemia y proporción Na/K disminuída asociados a insuficiencia renal crónica.

Cuadro 38. Determinación de la UP/C

Analito	Resultado	Valores de referencia	Unidades
Prop. prot./creat. urinarias	7.2	0.0-1.0	--

Interpretación:

Resultado sugerente de la existencia de una glomerulopatía (glomerulonefritis o glomeruloesclerosis).

Resolviendo las fórmulas del cuadro 1:

$$3.1 + (19.2 \times 7.2) = 141.3 \text{ mg/kg/día}$$

$$2.8 + (28.72 \times 7.2) = 209.6 \text{ mg/kg/día}$$

Casey estaba perdiendo en promedio 175.4 mg de proteína/kg/día en la orina.

El diagnóstico fue caquexia urémica debida a nefropatía con pérdida de proteínas.

El tratamiento consistió en un cambio de alimentación, se recomendó alimento con bajo contenido de proteínas.

Posteriormente presentó ascitis debido a la disminución de la presión oncótica por la hipoalbuminemia. Con la suma de los resultados de laboratorio y la presencia de ascitis, Casey presentaba síndrome nefrótico.

No fue posible darle continuidad al caso debido a que terminó la práctica profesional supervisada.

DISCUSION

En el presente estudio solo 3 (pacientes 1, 4 y 5) de los 5 casos mostraron evidencias clínicas de la existencia de una nefropatía con pérdida de proteínas, y así fueron diagnosticados aunque no se tenían evidencias de la presencia de lesiones glomerulares.

A diferencia de lo informado por Littman *et al.* ⁸, éstos 3 pacientes eran machos, la única hembra (caso 2) no había presentado signos clínicos de nefropatía y los resultados de sus análisis de laboratorio eran normales.

Dos de los 3 casos se encontraron dentro del rango de edad en el que se diagnostica la enfermedad de acuerdo con los autores mencionados.

Los pacientes 4 y 5 presentaban varios de los signos clínicos que Littman, *et al.* ⁸ informan como frecuentes en pacientes con NPP, como diarrea, vómito, poliuria, disminución de peso, problemas dermatológicos y ascitis. El primer paciente mostraba signos inespecíficos como anorexia y aletargamiento, pero no se puede descartar la existencia de una nefropatía basándose en éste hecho, ya que solamente

se evaluó una vez, limitando así la posibilidad de detectar otros signos clínicos más relacionados con ésta patología.

Los resultados de laboratorio de los tres pacientes diagnosticados con NPP son los que, de acuerdo con los autores mencionados, se encuentran comúnmente, como hipoalbuminemia, proteinuria, gravedad específica de la orina > 1.015 , UP/C > 1 , hipercolesterolemia, azotemia renal e hiperfosfatemia.

Aunque se desconoce el método utilizado para determinar la UP/C, resolviendo las dos ecuaciones de regresión lineal proporcionadas por Lulich and Osborne ¹⁸, los tres pacientes diagnosticados con NPP mostraron una pérdida de proteínas en la orina mayor a 39 mg/kg/24 horas, lo cual se ubica muy por encima del valor normal promedio proporcionado por Adams, Polzin and Osborne ⁴; Allen, Polzin y Adams ³ y Hurley and Vaden ⁵, lo que refuerza el diagnóstico de nefropatía con pérdida de proteínas.

En los casos 4 y 5 se observó una progresión de la enfermedad renal como lo indicaron los incrementos progresivos de los valores de urea (9.1 mmol/L al principio y 10.7 mmol/L al final) y creatinina (normal al principio y 165 Umol/L al final) y una UP/C de 10.5 en el paciente no. 4 y, en el paciente no. 5, el incremento en los valores de urea (10.6 mmol/L al principio y 33.2 mmol/L al final), de creatinina (normal al principio y 362 Umol/L al final), la disminución de la gravedad específica de la orina

(de > 1.050 a 1.014), el incremento de la UP/C que al principio era de 1.9 y con el tiempo se incrementó hasta alcanzar un valor de 7.2 y posteriormente, el desarrollo de ascitis.

Solamente en el caso 4 se realizaron diferentes análisis para tratar de detectar una causa subyacente de la NPP, lo que es de suma importancia para impedir la extensión del daño renal y para detectar otras enfermedades que fueran responsables de la signología y de la pérdida de proteínas.

Desafortunadamente no se realizaron pruebas para detectar hipersensibilidad al alimento, esto habría resultado útil en el caso 5 ya que presentaba problemas dermatológicos que tal vez estuvieran relacionados con esta patología.

En cuanto al manejo clínico, en el quinto caso, se cambió la dieta por un alimento bajo en proteínas, pero no se realizaron seguimientos para poder determinar la cantidad ideal de proteína que debería de ingerir diariamente el paciente y tampoco se manejaron los desbalances electrolíticos que presentaba, ni se realizaron esfuerzos para disminuir la uremia, con lo cual su estado de salud empeoró, presentando posteriormente síndrome nefrótico.

En el caso 3 deberían realizarse estudios de seguimiento, debido a que en un momento presentó proteinuria, y porque se ha mencionado que en muchas ocasiones la EPP va acompañada por NPP.

La nefropatía con pérdida de proteínas es una enfermedad que afecta de forma permanente la función renal de los pacientes y que con el tiempo, progresa a falla renal crónica, complicando el manejo médico y empeorando el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Aún se desconoce la causa de la enfermedad, lo que requiere de más estudios clínicos a largo plazo. Actualmente se está llevando a cabo un estudio** para determinar, entre otras cosas, el mecanismo mediante el cual se hereda la enfermedad y si ésta es causada por las alergias alimentarias.

Como en cualquier enfermedad progresiva, es de suma importancia el diagnóstico temprano para instaurar la terapia de soporte y así, retrasar la aparición de la falla renal crónica. También es importante realizar estudios de seguimiento para poder tomar decisiones relacionadas con el plan terapéutico a largo plazo.

Parece ser que la opción terapéutica más beneficiosa es el cambio de la dieta habitual a una con un bajo contenido de proteínas, de fósforo y de sodio, principalmente. El uso de dietas hipoalérgicas o de fármacos como los inmunosupresores, la aspirina o

** www.cvm.ncsu.edu/research

los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, depende de la decisión de cada médico, así como de la respuesta del paciente al tratamiento. Se han realizado trasplantes de riñón en perros con falla renal terminal*** y se han obtenido resultados variables, tal vez, realizando más investigaciones al respecto y obteniendo resultados más favorables, pueda ser, en el futuro, una buena opción para pacientes con falla renal crónica.

*** Mathews, A.K.; Holmberg, L.D. and Miller, W.C: Kidney transplantation in dogs with naturally occurring end-stage renal disease. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2000; 36: 294-301

LITERATURA CITADA

1. Chew, J.D. y Di Bartola, S.P: Diagnóstico y fisiopatología de la enfermedad renal. En: Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del perro y el gato. Vol. III. Ettinger, S.J. (editor). Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina, 1992. p.p. 1987-2057.
2. Medway, W.; Prier, E.J. y Wilkinson, S.J: Patología clínica veterinaria. UTEHA. México, D.F., 1986.
3. Allen, A.T.; Polzin, J.D. y Adams, G.L: Enfermedad renal. En: Nutrición Clínica en Pequeños Animales. 4^a ed. Hand, S.M.; Thatcher, D.C.; Remillard, L.R. y Roudebush, P. (editores). Inter-Médica S.A. Bogotá, Colombia, 2000. p.p. 663-703.
4. Adams, L.G.; Polzin, D.J. and Osborne, C.A: Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four hour urinary protein excretion in dogs and cats with surgically induced chronic renal failure. J. Vet. Med. 1992; 6: 36.

5. Hurley, J.K. and Vaden, L.S: Proteinuria in dogs and cats: a diagnostic approach. In: Kirk's Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. XII. Kirk, R.W. (editor). W.B. Saunders Co. U.S.A., 2000. p.p. 937-940.
6. Vaden, L.S: Proteinuria. In: The 5 minute Veterinary Consult. Canine and Feline. Tilley, P.L. and Smith, W.K.F. (editors). Williams and Wilkins. U.S.A., 1997. p.p. 270-271.
7. Vaden, L.S.; Hammerberg, B.; Davenport, J.D.; Orton, M.S.; Trogdon, M.M.; Melgarejo, L.T.; Van Camp, D.S. and Williams, A.D: Food Hypersensitivity Reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with Protein -Losing Enteropathy or Protein-Losing Nephropathy or Both: Gastroscopic Food Sensitivity Testing, Dietary Provocation and Fecal Immunoglobulin E. J. Vet. Intern. Med. 2000; 14: 60-67.
8. Littman, P.M.; Dambach, M.D.; Vaden, L.S. and Giger, V: Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983-1997). J. Vet. Intern. Med. 2000; 14: 68-80.

9. Jergens, E.A: Glomerulonephritis in Dogs and Cats. In: Renal Disease in Small Animal Practice. The Compendium Collection. Veterinary Learning Systems Co. Inc. U.S.A., 1994. p.p. 102-108.
10. Grauer, F.G: Glomerulonephritis. In: The 5 minute Veterinary Consult. Canine and Feline. Tilley, P.L. and Smith, W.K.F. (editors). Williams and Wilkins. U.S.A., 1997. p.p. 632-633.
11. Vaden, L.S.; Sellon, K.R.; Melgarejo, L.T.; Williams, A.D.; Trogdon, M.M.; Van Camp, D.S. and Argenzio, A.R: Evaluation of intestinal permeability and gluten sensitivity in Soft Coated Wheaten Terriers with familial protein-losing enteropathy, protein-losing nephropathy, or both. Am. J. Vet. Res. 2000; 61: 518-524.
12. Lees, F.G: Enfermedades renales congénitas. Clínicas Veterinarias de Norteamérica. Clínica de Pequeños Animales. Vol. 6. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F., 1996.
13. Sheenan, C: Clinical Immunology. 2nd Edition. Lippincott. U.S.A., 1997.

14. Grauer, F.G: Glomerulonephropatías. In: *Essentials of Small Animal Internal Medicine*. Nelson, W.R. and Couto, C.G. (editors). Mosby Year Book. U.S.A., 1992. p.p. 475-480.
15. Osborne, A.C.; Bartges, W.J.; Polzin, J.D.; Lulich, P.J.; Johnston, R.G. and Cox, V: Percutaneous needle biopsy of the kidney. Indications, Applications, Technique, and Complications. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 26. Number 6. November, 1996.
16. Cook, K.A. and Cowgill, D.L: 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.
17. Willard, D.M: Problemas urinarios. En: *Diagnóstico clinicopatológico práctico en los animales pequeños*. Willard, D.M.; Tvedten, H. y Turnwald, H.G. (editores). Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina, 1993. p.p. 137-171.
18. Lulich, P.J. and Osborne, A.C: Interpretation of Urine Protein-Creatinine Ratios in Dogs with Glomerular and Nonglomerular Disorders. In: *Renal Disease in Small Animal Practice. The Compendium Collection*. Veterinary Learning Systems Co. Inc. U.S.A., 1994. p.p. 237-246.

19. Calderón, L.J.A: Fundamentos sobre urología clínica en perros y gatos. Universidad Nacional Autónoma de México, FMVZ. México, D.F., 1988.
20. Reedy, M.L.; Miller, H.W. and Willemse, T: Allergic Skin Diseases in Dogs and Cats. Second ed. W.B. Saunders Company. England, 1997.
21. Leistra, H.G.M.; Markwell, J.P. and Willemse, T: Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001; 219: 1411-1414.
22. Guilford, W.G: Adverse reactions to food. In: Small animal gastroenterology. Strombeck, D.R. and Guilford, W.G. (editors). Stonegate. U.S.A., 1990. p.p. 436-448.
23. Guilford, W.G.; Strombeck, R.D.; Rogers, Q.; Frick, L.O. and Lawoko, C: Development of Gastroscopic Food Sensitivity Testing in Dogs. J. Vet. Intern. Med. 1994; 8: 414-422.
24. Lulich, P.J.; Osborne, A.C. and Polzin, J.D: Diagnosis and Long-term management of protein-losing glomerulonephropathy. A 5-year Case-Based

Approach. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 26. Number 6. November, 1996.

25. Finco, R.D.; Brown, A.S.; Brown, A.C.; Crowell, A.W.; Cooper, A.T. and Barsanti, A.J: Progression of Chronic Renal Disease in the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 1999; 13: 516-528.
26. Grodecki, K.; Gains, M.; Jacobs, R.; Baumal, R.; Valli, V.; Thorner, P.; Osmond, B. and Cotter, B: ACE Inhibitor treatment of chronic renal failure in a canine model of hereditary nephritis. *Vet. Pathol.* 1995; 32: 555.
27. Vaden, L.S: Reacciones adversas al alimento en animales: una perspectiva internista. Resumen del Congreso Hill's sobre reacciones adversas al alimento. Kansas City, Mo., junio 12-14, 2000; 13-14.
28. Stechschulte, J.D: Reacciones Adversas al Alimento en Humanos: Diagnóstico y Manejo. Resumen del Congreso Hill's sobre reacciones adversas al alimento. Kansas City. Mo., junio 12-14, 2000; 19-22.
29. Roudebush, P: Reacciones Adversas al Alimento en Gatos y Perros: Nuevas Tendencias. Resumen del Congreso Hill's sobre reacciones adversas al alimento. Kansas City. Mo., junio 12-14, 2000; 24-26.

30. Grauer, F.G.; Greco, S.D.; Getzy, M.D.; Cowgill, D.L.; Vaden, L.S.; Chew, J.D.; Polzin, J.D. and Barsanti, A.J: Effects of Enalapril versus Placebo as Treatment for Canine Idiopathic Glomerulonephritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2000; 14: 526-533.
31. Muller, H.G.; Kirk, W.R. and Scott, W.D: *Small Animal Dermatology*. Fourth ed. W.B. Saunders Company. U.S.A., 1989.
32. Grauer, F.G: CVT Update: Canine Glomerulonephritis. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice*. XIII. Kirk, R.W. (editor). W.B. Saunders Co. U.S.A., 2000. p.p. 851-853.
33. Vaden, L.S.; Breitschwerdt, B.E.; Armstrong, P.J.; Correa, T.M.; Brown, C.; Polzin, J.D.; Brace, J.J.; DiBartola, P.S.; Barsanti, A.J.; Crowell, W.; Jans, H.; Dimski, S.D. and Bartges, J: The Effects of Cyclosporine Versus Standard Care in Dogs With Naturally Occurring Glomerulonephritis. *J. Vet. Intern. Med.* 1995; 9: 259-266.
34. Banyard, M.R.C. and Hassett, R.S: The use of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of a case of Immune-mediated Glomerulonephritis in a Dog. *Aust. Vet. Practit.* 2001; 31: 103-106.

35. Chew, J.D: Fluid Therapy during Intrinsic Renal Failure. In: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Di Bartola, P.S. (editor). W.B. Saunders Company. U.S.A., 1992. p.p. 554-572.
36. Michell, A.R: Renal disease in dogs and cats. Blackwell Scientific Publications. London, 1988.
37. Vaden, L.S: Prognosis of Soft Coated Wheaten Terriers with Protein Losing Nephropathy. www.cvm.ncsu.edu/research/scwt.