



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**“DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS EN PERROS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

César Hernández

TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL

**URUGUAY
2021**



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**“DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS EN PERROS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA”**

César Hernández

Dra. Paula Pessina
Directora de Tesis

Dr. Fernando Fumagalli
Dra. Claudia Della Cella
Co-directores

2021

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE DEFENSA DE TESIS

**Daniela Izquierdo; DMV, MSc, PhD
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República – Uruguay**

**Gretel Ruprecht; DMV, MSc, PhD
Facultad de veterinaria
Universidad de la República – Uruguay**

**Alicia Decuadro; DMV; MSc
Facultad de veterinaria
Universidad de la República**

2021



Facultad de Veterinaria
Universidad de la República
Uruguay



ACTA DE TESIS DE MAESTRÍA

ORIENTACIÓN: Salud Animal

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: Presencial – Aula 5, miércoles 15/12/21

TRIBUNAL: Daniela Izquierdo, Gretel Ruprechter, Alicia Decuadro

CI	NOMBRE	CALIFICACIÓN	NOTA
4440915-7	HERNADEZ PEREIRA, CESAR DANIEL	12	SSS

TRIBUNAL

Daniela Izquierdo

FIRMA

Gretel Ruprechter

Alicia Decuadro

NOTA: La calificación mínima para aprobar la defensa es B.B.B (6)

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a mi tutora, la Dra. Paula Pesinna por todo el apoyo brindado en estos 2 años, a mis cotutores, la Dra. Claudia Della Cella y el Dr. Fernando Fumagalli por la ayuda en la búsqueda de casos y procesamiento estadístico de los datos obtenidos.

A mi familia, compañeros de Semiología y amigos por todo el apoyo brindado en el transcurso de este proceso, y por toda la paciencia y comprensión.

A la Dra. Ana Meikle, por su apoyo y ayuda al momento de realizar la parte estadística del trabajo, así como por su guía y apoyo para la redacción.

A la Dra. Graciela Pedreira por su colaboración y ayuda en lo referente al mejor entendimiento del sistema hemostático. Así como a la Lic. Marcela Kuhlsen y los compañeros de laboratorio por su ayuda en el procesamiento de las muestras.

Y a todos los colegas de Veterinaria del Rhin, Veterinaria de la Costa, Veterinaria Cuchilla Grande y a los propietarios particulares y sus mascotas, así como al Regimiento de Artillería nº 5 del ejército, por su colaboración con los casos para el estudio.

Contenido

1. RESUMEN	1
2. SUMMARY	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES	4
4.1 PATOLOGÍAS RENALES	4
4.1.1.1 Insuficiencia renal en caninos	4
4.1.1.2 Insuficiencia renal aguda (IRA)	5
4.1.1.3 Enfermedad renal crónica (ERC)	7
4.2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	10
4.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	11
4.4 PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	12
4.5 HEMOSTASIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	12
4.5.1 Sistema hemostático y sus fases	12
4.5.2 PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA	24
4.6 ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	26
4.7. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA	28
4.7.1 EVALUACIÓN DE LA PRIMERA FASE DE LA HEMOSTASIA	29
4.7.2 EVALUACIÓN DE LA SEGUNDA FASE DE LA HEMOSTASIA	30
5. CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA	32
6. HIPÓTESIS	33
7. OBJETIVOS	33
7.1. Objetivo general	33
7.2. Objetivos específicos	33
8. MATERIALES Y MÉTODOS	34
8.1. Animales	34
8.1.1 Criterios de inclusión y anamnesis	34
8.2 Diseño experimental	35
8.3 Determinación de las variables hemostáticas, hematológicas, bioquímicas y urinarias	36
8.4 Análisis estadístico	37
9. RESULTADOS	39
9.1 Estadificación y sintomatología clínica	39

9.2 Determinaciones de laboratorio en animales sanos y con insuficiencia renal crónica	40
9.2.1 PERFIL RENAL	40
9.2.2 ERITROGRAMA	41
9.2.3 LEUCOGRAMA	41
9.2.4 PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS	42
9.3 Determinaciones de laboratorio en animales con insuficiencia renal crónica No/Levemente azotémicos vs Moderadamente/Severamente azotémicos.....	43
9.4 Asociación entre variables	44
10. DISCUSIÓN	46
11. CONCLUSIONES.....	51
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXO 1a.....	63
ANEXO 1b.....	65
ANEXO 2.....	67

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro I: Causas de insuficiencia renal aguda en perros.....	6
Cuadro II: Clasificación en grados de la IRA según IRIS.....	7
Cuadro III: Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica en perros según la clasificación de la IRIS (2019).....	10
Cuadro IV. Proteínas que participan de la coagulación y la fibrinólisis.....	18
Cuadro V. Principales coagulopatías de tipo adquirido.....	26
Cuadro VI. Valores de referencia de los parámetros hemostáticos.....	29
Cuadro VII. Animales incluidos en el grupo control.....	34
Cuadro VIII. Animales del grupo IRC al cumplir los criterios de inclusión.....	35
Cuadro IX. Animales del grupo IRC clasificados según estadio de la insuficiencia renal crónica.....	39
Cuadro X. Sintomatología presente en 14 caninos con IRC acorde al estadio evolutivo de la enfermedad.....	40
Cuadro XI: Media $\pm$ error estándar y valor de p para variables del perfil renal en perros con IRC (n=14) y perros sanos utilizados como control (n=10).....	40
Cuadro XII. Parámetros referidos al eritrograma expresados en media $\pm$ error estándar en caninos con insuficiencia renal crónica (IRC) y caninos sanos (GC).....	41
Cuadro XIII. Parámetros referidos al leucograma expresados en media $\pm$ error estándar en caninos con insuficiencia renal crónica (IRC) y caninos sanos (GC).....	41
Cuadro XIV. Medias y error estándar de TP, APTT, Fibrinógeno y plaquetas en caninos sanos y con insuficiencia renal crónica.....	42
Cuadro XV. Variables hemostáticas, renales y del hemograma expresadas en media $\pm$ error estándar para los estadios más leves y más avanzados de la IRC....	43
Cuadro XVI. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a TP, APTT, Fibrinógeno y Plaquetas en caninos con IRC.....	44
Cuadro XVII. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a las variables del eritrograma en caninos con IRC (n=14).....	44
Cuadro XVIII. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a las variables del eritrograma en caninos con IRC (n=14).....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquematización de los procesos más relevantes de la hemostasia primaria y secundaria.....	14
Figura 2. Cascada de la coagulación: representando las vías intrínseca, extrínseca y común.....	21
Figura 3. Representación esquemática de la fibrinólisis.....	23
Figura 4. Representación del modelo Celular de la coagulación, con sus 3 etapas o fases.....	24
Figura 5. Representación esquemática del modelo clásico de la coagulación.....	31
Figura 6. Equipo de laboratorio utilizado.....	37

Lista de abreviaturas:

TP: Tiempo de protrombina
APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada
ADP: Adenosin Di fosfato
FvW: Factor de Von Willebrand
FT: Factor tisular
FNT: Factor de necrosis tumoral
IL-1: Interleucina 1
TGF- β : Factor de crecimiento transformante β
ATP: Adenosin tri fosfato
HMWK: Cininógeno de alto peso molecular
PDF: Productos de degradación de la fibrina
AT: Antitrombina
TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular
CID: Coagulación intravascular diseminada
TSM: Tiempo de sangrado mucoso
TCA: Tiempo de coagulación activado
WSAVA: *World small animal veterinary association*
FDP: Factor de degradación del fibrinógeno
SPC: Shunt porto sistémico congénito
IRA: Insuficiencia renal aguda
IRC: Insuficiencia renal crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
NPP: Nefropatía perdedora de proteínas
SN: Síndrome nefrótico
TXA2: Tromboxano A2.

1. RESUMEN

Esta tesis tuvo por finalidad, determinar como la insuficiencia renal crónica en perros afecta los parámetros valorados en la crisis sanguínea y las variables hematimétricas. Se evaluó además si existe correlación entre los niveles de urea y creatinina con las alteraciones de los parámetros hemostáticos valorados. Se seleccionaron para este estudio, 9 perros sanos, machos y hembras intactos, de raza Ovejero Alemán (grupo control) y 14 perros, de razas puras y mestizos, con insuficiencia renal crónica confirmada, en distintos estadios de evolución acorde a la clasificación de *International Renal Interest Society* (IRIS). Se realizó extracción de sangre para la evaluación de crisis sanguínea, hemograma y perfil renal en ambos grupos de animales; comparando posteriormente los resultados obtenidos entre ambos grupos y entre los distintos estadios evolutivos. Los perros con insuficiencia renal crónica presentaron niveles significativamente más bajos del tiempo de protrombina (TP) ($p=0,023$), y mayores concentraciones de fibrinógeno ($p=0,033$) con respecto al grupo control. El tiempo de tromboplastina parcial activada (APPT) tendió a ser mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica que en perros sanos. Se observó una correlación positiva entre el aumento del tiempo de sangrado de mucoso (TSM) y el aumento de las concentraciones séricas de creatinina y urea ($r=0,76$, $p=0,001$; $r=0,61$, $p=0,01$; respectivamente). A nivel del eritrograma, se registraron concentraciones significativamente menores de Hb ($p=0,022$), Hb corpuscular media ($p=0,0001$) y concentración de Hb corpuscular media ($p=0,0001$); en los pacientes con IRC en relación al grupo control. Dentro de los pacientes con IRC hubo diferencias acorde al estadio evolutivo de la misma. Los perros en estadios más avanzados presentaron menor número de eritrocitos ($p=0,0007$), menor concentración de Hb ($p=0,0006$), hematocrito más bajo ($p=0,0021$) y mayores concentraciones de creatinina y urea; que los estadios iniciales. Del punto de vista clínico también fueron los pacientes en estadios avanzados de IRC (estadio 3 y 4) los que presentaron una sintomatología más marcada presentando además mayores alteraciones en los parámetros de la crisis sanguínea. En suma los caninos con insuficiencia renal crónica presentaron un menor tiempo de protrombina acompañado de un aumento en los niveles de fibrinógeno con respecto a animales sanos. Las alteraciones más notorias de los parámetros de la crisis sanguínea se observaron en los pacientes en estadios avanzados de la IRC, consistente con los signos clínicos observados. La insuficiencia renal crónica se asoció a menores niveles de hemoglobina, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media, siendo menores a los observado en caninos clínicamente sanos. Estas variables y además el número de eritrocitos y hematocrito variaron acorde al estadio de la enfermedad.

2. SUMMARY

The purpose of this thesis was to determine how chronic kidney failure in dogs affects the parameters assessed in blood crasis and hematometric variables. It was also evaluated whether there is a correlation between urea and creatinine levels with alterations in the assessed hemostatic parameters. For this study, 9 healthy dogs, intact males and females, of the German Sheepdog breed (control group) and 14 dogs, of pure and mixed breeds, with confirmed chronic renal failure, in different stages of evolution according to the International Renal Interest Society (IRIS) classification were selected. Blood extraction was carried out for the evaluation of blood crasis, hemogram and renal profile in both groups of animals; later comparing the results obtained between both groups and between the different evolutionary stages. Dogs with chronic renal failure had significantly lower levels of prothrombin time (PT) ($p = 0.023$), and higher fibrinogen concentrations ($p = 0.033$) compared to the control group. The activated partial thromboplastin time (APPT) tended to be longer in patients with chronic renal failure than in healthy dogs. A positive correlation was observed between increased mucosal bleeding time (TSM) and increased serum creatinine and urea concentrations ($r = 0.76$, $p = 0.001$; $r = 0.61$, $p = 0.01$; respectively). At the erythrogram level, significantly lower concentrations of Hb ($p = 0.022$), mean corpuscular Hb ($p = 0.0001$) and mean corpuscular Hb concentration ($p = 0.0001$) were recorded; in patients with CRF in relation to the control group. Within the patients with CRF, there were differences according to its evolutionary stage. Dogs in more advanced stages had lower number of erythrocytes ($p = 0.0007$), lower Hb concentration ($p = 0.0006$), lower hematocrit ($p = 0.0021$) and higher creatinine and urea concentrations; than the initial stages. From a clinical point of view, it was also patients in advanced stages of CRF (stages 3 and 4) who presented more marked symptoms, also presenting greater alterations in the parameters of blood crasis. In sum, canines with chronic renal failure had a shorter prothrombin time accompanied by an increase in fibrinogen levels compared to healthy animals. The most noticeable alterations in blood crasis parameters were observed in patients in advanced stages of CKD, consistent with the clinical signs observed. Chronic renal failure was associated with lower levels of hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration, being lower than those observed in clinically healthy canines. These variables and also the number of erythrocytes and hematocrit varied according to the stage of the disease.

3. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica es una de las afecciones más frecuentes en animales gerontes. Si bien puede permanecer estable por un período de tiempo, implica una pérdida irreversible de la función renal y es de carácter progresivo. Esta enfermedad puede complicarse por problemas pre y/o post-renales concomitantes que agravan la condición. Las presentaciones clínicas son muy variadas, así como también los desafíos terapéuticos (Polzin, 2011; Bartges, 2012).

Los estudios sobre los efectos de la insuficiencia renal crónica sobre las funciones de la sangre son numerosos. La presencia de anemia es una afección comúnmente encontrada en perros y gatos, y se ha reportado una correlación negativa entre el aumento de la concentración de creatinina y la disminución del hematocrito (Kogika, et al. 2014). En lo referente a las células de la línea blanca, se han observado casos donde se ve aumento el conteo total de estas, así como casos en los que se presenta una disminución de las mismas (Agarwal, 2011; Kim & Kim, 2014; Arai et al., 2017). La información disponible en caninos respecto a los efectos de la insuficiencia renal crónica sobre la hemostasis es comparativamente menor a los reportes en humanos. La fluidez sanguínea normal es mantenida y está regulada por las complejas interacciones entre células endoteliales, plaquetas y factores de la coagulación. La insuficiencia renal crónica se ha asociado con la tendencia a hemorragias pero también son comunes los eventos trombóticos en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Casserly & Dember, 2003). Dudley et al. (2017), reportaron 4 de 11 perros con enfermedad renal crónica con un tiempo de cierre de función plaquetaria anormalmente prolongado. Esto es similar a lo que sucede en humanos con enfermedad renal terminal, donde se han reportado entre un 14% a 60% de pacientes, con disfunción plaquetaria y tiempo de cierre prolongados, siendo el recuento de plaquetas, las respuestas de agregación y la coagulación normales (Brassard et al., 1994).

La evaluación de las coagulopatías en perros debe incluir pruebas de laboratorio que confirmen la patología como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), que son los pilares básicos para la evaluación de los trastornos de la hemostasia secundaria (Richardson et al., 2018). Dichas pruebas no son de rutina en la mayoría de los laboratorios veterinarios, por lo que la información de la evaluación de estos parámetros especialmente para predecir el pronóstico de un paciente es muy escasa.

Dado que la insuficiencia renal crónica es una afección muy frecuente en la clínica veterinaria y que afecta como se mencionó en distinta medida el funcionamiento de los procesos hemostáticos, es que se inició esta línea de investigación en Uruguay que tiene como finalidad contribuir con la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

4. ANTECEDENTES

Una de las principales funciones de los riñones es la de mantener la homeostasis del medio interno a través de la regulación de la composición del fluido extracelular. Para mantener la correcta funcionalidad es necesario regular el volumen sanguíneo, el volumen del fluido extracelular, la presión arterial sistémica, el hematocrito, el balance ácido base, la concentración plasmática de electrolitos, minerales y el metabolismo de los productos de desecho. Concomitantemente los riñones son secretores de hormonas encargadas de la regulación de la presión arterial sistémica, de la eritropoyesis y del balance calcio/fósforo (eritropoyetina, sistema renina angiotensina aldosterona, vitamina D). Esta diversidad de funciones que los riñones ejercen, explica las variadas manifestaciones clínicas que pueden verse asociadas a las diferentes patologías renales (Bartges & Polzin, 2011).

4.1 PATOLOGÍAS RENALES

Las patologías renales son de frecuente presentación en la clínica veterinaria, pudiendo ser clasificadas acorde a la zona de la nefrona que se vea afectada, al tiempo de evolución y a la etiología de las mismas. Las enfermedades renales pueden dividirse en dos grandes grupos, aquellas que se localizan en los glomérulos (glomerulonefropatías), y las que se localizan en los túbulos e intersticio (enfermedades túbulo-intersticiales). Dependiendo de la cantidad de parénquima afectado, la enfermedad renal puede o no, ir acompañada por insuficiencia renal; esto se debe a la capacidad de reserva funcional que poseen los riñones (Hutter, 1995). La insuficiencia renal (IR) se inicia cuando la enfermedad lesionó el 66% de las nefronas de ambos riñones (Hutter, 1995); no obstante recién al afectarse el 75% de las nefronas funcionales, los signos clínicos y bioquímicos del desorden funcional se manifiestan (Hafelin Manrique, 2008; Daza Gonzales et al., 2008; Grauer, 2010). Dependiendo del tiempo en que la enfermedad conduzca a la insuficiencia renal, se clasificará como insuficiencia renal aguda (IRA) o insuficiencia renal crónica (IRC) (Hutter, 1995).

4.1.1.1 Insuficiencia renal en caninos

La falla renal es una entidad que según la extensión y la evolución en el tiempo dará origen a la categorización en diferentes patologías ya sean de origen agudo o crónico, no tratándose de eventos estáticos. Recientemente estudios epidemiológicos en humanos sugieren que la insuficiencia renal aguda (IRA) y crónica (IRC) son dos enfermedades estrechamente asociadas e interconectadas con factores de riesgos comunes. Además, se sabe que la IRC es un factor de riesgo para la IRA y viceversa (Yerramill et al., 2016; Cowgill et al., 2016).

Las lesiones comienzan con la exposición a la noxa o agente etiológico, los que conducen a alteraciones metabólicas en las células epiteliales tubulares que llevan a la tumefacción, o deficiencia de sustratos y por consiguiente a la muerte celular. La progresión del daño dependerá de la extensión del mismo y de la

posibilidad de eliminar o controlar el agente causal. Los pacientes pueden sufrir a lo largo de la vida exposición y daño por diferentes agentes nefrotóxicos ocasionando pequeñas lesiones que no llegan a provocar una insuficiencia renal debido a la puesta en marcha de mecanismos compensatorios. Es recién, como se mencionó previamente, cuando se pierde gran parte de la reserva funcional (>75 % de las nefronas afuncionales) que se manifiesta la insuficiencia renal con la consecuente pérdida de la capacidad homeostática (Nelson & Couto, 2010). Si bien clínicamente puede resultar difícil diferenciar la IRA de la IRC es de gran importancia ya que la presentación aguda es potencialmente reversible, mientras que la IRC no lo es (Ettinger y Feldman, 2007). En cualquiera de los dos casos, la consecuencia es la azotemia que se describe como el aumento de las concentraciones plasmáticas de productos nitrogenados no proteicos (principalmente urea y creatinina) y la pérdida de la capacidad de concentración de la orina (Nelson & Couto, 2010).

4.1.1.2 Insuficiencia renal aguda (IRA)

La IRA es un síndrome que se presenta por múltiples causas que provocan una injuria y se caracteriza por la disminución abrupta y persistente de la tasa de filtración glomerular (TFG), con un aumento progresivo de las concentraciones de urea y creatinina (Polzin & Osborne, 1995; Grauer, 2007). Se manifiesta por la pérdida brusca del 75 % o más de las nefronas que lleva a desregulación del equilibrio hidroelectrolítico, ácido base y la imposibilidad de eliminar los desechos metabólicos (Cortadellas, 2010). Cualquier tipo de agente o condición clínica que tenga la capacidad de causar lesión renal extensa y grave en pocas horas o días, puede dar inicio a una IRA. Las causas principales incluyen medicamentos nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y quimioterapéuticos, infecciones, vasculitis, cirugía, neoplasia y obstrucciones del tracto urinario (Yerramilli et al., 2016).

Cuadro I: Causas de insuficiencia renal aguda en perros

Patología	Causas
Lesión renal aguda	Isquemia, nefrotoxicidad, isquemia y nefrotoxina
Nefritis intersticial aguda	Leptospirosis, hipersensibilidad a medicamentos, enfermedades sistémicas (lupus eritematoso, síndrome paraneoplásico), inmunomediadas
Pielonefritis aguda	Infección bacteriana del parénquima renal
Glomerulonefritis aguda	Enfermedades sistémicas (infecciosas, parasitarias, inflamatorias) inmunomediadas, idiopáticas
Enfermedades oclusivas de los vasos renales	Vasculitis, infecciones, hipersensibilidad, tromboembolismos, vasculitis, hipercoagulabilidad
Otras	Hipercalcemia, obstrucción tubular por cristales, hiperfosfatemia, etc.

La IRA clínicamente se puede presentar de forma pre-renal, renal intrínseca y post-renal según donde esté asentado el proceso patológico (Cortadellas, 2010). Las condiciones pre-renal y post-renal pueden ser presentaciones independientes o combinarse con injuria renal intrínseca, esto dependerá de la causa, la extensión y la duración de la misma. La IRA pre-renal se desencadena por procesos de hipotensión, hipovolumen o aumento de la resistencia vascular renal, y se manifiesta con una alteración en la tasa de filtración glomerular (TFG) que es completamente reversible sin consecuencias morfológicas para el parénquima renal (Cortadellas, 2010; Cowgill, 2016). La IRA intrínseca, está dada por la lesión del parénquima o de sus vasos, y se puede categorizar según donde se evidencie la lesión (zona glomerular, tubular o intersticial), aunque esta clasificación anatómica es arbitraria debido a la interacción de las diferentes estructuras. La IRA post-renal está dada por la obstrucción de las vías urinarias, pudiendo ser parcial o total y evolucionar hacia IRA intrínseca ya que el impedimento de la evacuación normal de la orina puede ocasionar lesiones morfológicas del parénquima renal (Cortadellas, 2010).

La fisiopatología de la enfermedad describe 4 fases, comenzando con la fase de iniciación posterior a la exposición y a la injuria renal (isquémico, nefrotóxico, obstructivo), continúa con la lesión renal y a medida que avanza decrece la función renal y la producción de orina progresando hacia la azotemia. La segunda fase es la de extensión, la injuria prosigue y con ello perpetúa los efectos de la hipoxia y se

desencadena la respuesta inflamatoria, esto resulta en la disminución de ATP provocando, hinchazón y muerte celular (Bartges & Polzin, 2011). Las anormalidades durante estas etapas no son visibles ni clínica ni laboratorialmente (Ross, 2011). Una tercera etapa es la de mantenimiento, caracterizada por azotemia, uremia o ambas que puede extenderse por días o semanas y suele acompañarse de oligoanuria/anuria. El cuarto estado descrito es la fase de recuperación, la duración de esta dependerá del tiempo de recuperación y reparación de los túbulos renales. Se caracteriza por poliuria y culmina con el restablecimiento de la diuresis normal (Ross, 2011).

Así mismo la IRIS (*International Renal Interest Society*), describe y estandariza 5 grados dentro de la IRA, según los niveles de creatinina en sangre (Cuadro II) (Cowgill, 2016).

Cuadro II: Clasificación en grados de la IRA según IRIS

Grado de IRA	Creatinina en sangre	Descripción clínica
Grado 1	< 1,6 mg/dl	IRA no azotémico
Grado 2	1,7 – 2,5 mg/dl	IRA media
Grado 3	2,6 – 5,0 mg/dl	Moderada a severa IRA
Grado 4	5,1 – 10,0 mg/dl	Moderada a severa IRA
Grado 5	> 10,0 mg/dl	Moderada a severa IRA

Adaptado de Grading of acute kidney injury – IRIS (Cowgill, 2016).

4.1.1 3 Enfermedad renal crónica (ERC)

La enfermedad renal crónica es la patología renal más frecuente en el perro y su prevalencia global puede oscilar entre 0,5 -1,5%, representando aproximadamente el 5% del total de muertes en caninos (Burkholder, 2000; Brown, 2007). La ERC se define como la disminución de la funcionalidad renal, expresada en un descenso de la TFG de más del 50% que persiste durante más de 2-3 meses o bien cuando haya una lesión renal durante el mismo periodo de tiempo sin descenso de la TFG (Cortadellas, 2010; Bartges & Polzin, 2011; Polzin, 2011; Bartges, 2012).

La ERC se caracteriza por anormalidades persistentes en la estructura y función de los riñones, pudiendo observarse a la histopatología atrofia grave, sustitución por tejido conectivo fibroso e hipertrofia marcada. Esta patología afecta principalmente caninos de edad avanzada, siendo los mayores a 10 años los más predispuestos, pudiendo presentarse en perros de cualquier franja etaria (Cortadellas, 2010; Polzin, 2011). La etiología de la ERC es multifactorial, pudiendo originarse por factores hereditarios o congénitos, o ser secundaria a enfermedades adquiridas que causaron daños en los glomérulos, en los túbulos, en el tejido intersticial o en los vasos. Estas lesiones hacen que se desencadenen mecanismos

compensatorios, como el reclutamiento de nefronas aún viables que se hipertrofian para compensar la función perdida. Esto lleva a un incremento del volumen y diámetro glomerular, de la longitud tubular y adicionalmente vasoconstricción de las arteriolas aferentes glomerulares, por acción de la angiotensina II (Finco et al., 1999; Polzin, 2011). Con el tiempo, estas nefronas se destruirán como consecuencia de la sobrecarga y dejarán de ser funcionales llegando inevitablemente a la insuficiencia renal de carácter irreversible y de curso progresivo (Valdés, 2002). Cuando la alteración llega a una reducción de la masa funcional de las nefronas > al 75 % se produce una incapacidad de concentrar la orina, lo que conlleva a poliuria /polidipsia y retención de productos nitrogenados (urea y creatinina) provenientes del catabolismo proteico (azotemia) (Adams, 2004).

La ERC evoluciona en forma progresiva desde un estadio inicial no azotémico hacia un estadio terminal, con pérdida irreversible de la función renal, que lleva a una crisis urémica del paciente provocando la muerte o eutanasia del animal. La progresión en términos de tiempo no está definida, pueden desarrollarla en semanas o meses en algunos pacientes, y otros incluso pueden estar años en una etapa estable (Cortadellas, 2010). Durante la evolución de la ERC se comprometerán las funciones renales de manera progresiva, cuanto mayor sea el compromiso funcional más evidentes se harán las manifestaciones clínicas en el paciente hasta que se instala el llamado síndrome urémico (Polzin, 2011). Este es un síndrome tóxico y polisistémico, que se caracteriza por afectar diferentes sistemas del organismo (gastrointestinal, nervioso, cardiorrespiratorio y endócrino) y por alterar el equilibrio ácido-base, el metabolismo del calcio y fósforo, el equilibrio electrolítico (sodio-potasio), el sistema hematológico y hemostático así como el compromiso nutricional del paciente (Polzin, 2011; Bartges, 2012).

Todas las alteraciones clínicas observadas en pacientes con ERC, son el resultado de variaciones y alteraciones en la homeostasis orgánica como consecuencia de la reducción en la funcionalidad de los riñones ante la pérdida irreversible y progresiva de las nefronas. Esto conlleva a una disminución del gradiente de concentración de sodio en la medula renal, ocasionando que las asas de Henle reduzcan la capacidad para concentrar la orina. La disminución de la hipertonicidad de la médula renal provoca la reducción de la presión osmótica medular, que actúa de forma pasiva en la reabsorción de agua en los túbulos distales y en los conductos en presencia de la hormona antidiurética (Polzin, 1997). La manifestación clínica en respuesta a estas alteraciones es la marcada polidipsia y poliuria (PU/PD) observada en estos pacientes. Los bajos niveles de vitaminas hidrosolubles del complejo B y vitamina C así como el aumento en la excreción de potasio observados en estos pacientes son consecuencia de la poliuria instaurada (Polzin, 1997; Ware, 2006). Así mismo las principales nefropatías en caninos están relacionadas con pérdida de proteínas (Pressler & Vaden, 2003), resultante de la hiperfiltración renal causada por el aumento de la funcionalidad de las nefronas hipertróficas o compensatorias (Ware, 2006). Esta proteinuria persistente puede

inducir a cuadros inflamatorios por activación de citoquinas inflamatorias en el parénquima renal llevando a fibrosis túbulo-intersticial e inducir apoptosis de las células tubulares (Tryggvason & Pettersson, 2003). El factor renina angiotensina aldosterona es señalado como otro agravante del cuadro de ERC. La angiotensina II es responsable del aumento de la presión sistémica y glomerular causando glomeruloesclerosis debida a la fibrosis que provoca. Esto junto a la proteinuria persistente trae como consecuencia la aparición de lesiones túbulo-intersticiales irreversibles en caninos con ERC (Ots et al., 2000; Lefebvre & Toutain, 2004). Otro de los signos clínicos asociados a pacientes con ERC es la gastritis y el hiperparatiroidismo secundario, estos responden a la reducción del metabolismo y el aumento de la concentración de gastrina y de hormona paratiroidea (PTH), como mecanismo compensatorio para mantener la homeostasis del calcio (Lazaretti et al., 2006). La disminución en la TFG conlleva también a la acumulación de fósforo, observándose niveles muy elevados de este mineral, lo que promueve a aumentar la liberación de PTH. Ante la hiperfosfatemia, el organismo secreta el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), aumentando la excreción renal de fósforo y suprimiendo la síntesis de 1,25 calcitriol por el riñón (Perward et al., 2005). La hiperfosfatemia y el aumento de los productos del metabolismo calcio-fosforo son junto a las anemias secundarias que se presentan uno de los principales factores que contribuyen al aumento de la morbilidad y mortalidad en caninos con ERC (Sanches, 2005). La anemia (normocítica, normocrómica, no regenerativa) observada en caninos a consecuencia de la ERC es de etiología multifactorial. Uno de los mecanismos involucrados es la disminución del tiempo de vida media de los hematíes debido a la presencia de toxinas urémicas. Cabe señalar que el principal mecanismo propuesto es la hipoplasia de la médula ósea secundaria a la disminución de la síntesis de eritropoyetina a nivel renal (Polzin et al., 2005). Así mismo en humanos, se ha estudiado que la anemia contribuye a la progresión de la ERC porque reduce el aporte de oxígeno a nivel renal, promoviendo el desarrollo de hipoxia y la progresión de las lesiones renales debido al estrés oxidativo (Rossert & Froissart, 2006). La acumulación de toxinas urémicas así como citoquinas pro inflamatorias (IL-1, TNF α , interferón γ) juegan también un papel importante en la aparición y progresión de la anemia en pacientes con ERC, suprimiendo la eritropoyesis (Macdougall, 2001). La anemia en caninos con ERC también puede verse agravada por la pérdida de sangre a nivel del tracto gastrointestinal debido a lesiones ulcerativas que la uremia causa a este nivel, pudiendo observarse hematemesis, melena y hematoquecia (Polzin & Osborne, 1995).

Las manifestaciones clínicas estarán entonces en concordancia con el grado de compromiso de la funcionalidad renal y el primer indicio de este compromiso es la pérdida de la capacidad de concentrar la orina y la PU/PD compensatoria, siendo estas las primeras manifestaciones clínicas observadas. Una vez realizado el diagnóstico de ERC se debe realizar la estadificación, acorde a las recomendaciones de la *International Renal Interest Society* (IRIS), para facilitar el tratamiento y seguimiento adecuado del paciente. La estadificación se basa

inicialmente en la concentración de creatinina sérica en ayunas o de SDMA (dimetilarginina simétrica) en sangre en ayunas o de posible ambas, evaluadas en al menos dos ocasiones en un paciente hidratado y estable. Luego, el paciente se subestadifica en función de la proteinuria y la presión arterial (Cuadro III) (IRIS, 2019a; IRIS, 2019b).

Cuadro III: Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica en perros según la clasificación de la IRIS (2019).

	Estadio 1 No azotémico	Estadio 2 Levemente azotémico	Estadio 3 Moderadamente azotémico	Estadio 4 Severamente azotémico
Creatinina (mg/dl)	<1,4	1,4 - 2,8	2,9 - 5,0	> 5,0

*IRIS= International Renal Interest Society. * Marcadores de lesión renal presentes. Adaptado de IRIS CKD Pocket Guide (2019a), e IRIS staging of CKD (2019b).*

En el estadio 1 y 2 de la ERC el animal en general es asintomático y los perros pueden o no presentar PU/PD, por lo que los marcadores de lesión renal son fundamentales en estos estadios tales como la pérdida de la capacidad de concentrar la orina, la presencia de proteinuria renal, alteraciones imagenológicas y eventualmente hipertensión arterial sistémica (IRIS, 2019a; IRIS, 2019b). En el estadio 1 no se observa azotemia pero ya en el 2 la azotemia es discreta, con valores de creatinina sérica entre 1,4 a 2,8 mg/dl. En el estadio 3 la azotemia es moderada (2,9 a 5 mg/dl) y la ERC se autoperpetúa. Los signos clínicos son inespecíficos e incluyen PU/PD, apetito caprichoso, adelgazamiento discreto y vómitos aislados. Las manifestaciones clínicas más evidentes ocurren en el estadio 4, con una concentración de creatina sérica por encima de 5 mg/dl. Este estadio es la fase final de la ERC donde hay una disminución marcada de las nefronas funcionales y un compromiso de la mayoría de las funciones del riñón (IRIS, 2019a; IRIS, 2019b).

4.2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El abordaje del paciente con sospecha de patologías de origen renal, es un desafío; ya que en ocasiones el deterioro renal no es observado por el propietario y la enfermedad renal crónica pasa desapercibida en sus etapas iniciales. Otras veces esos cambios que ocurren inicialmente activan mecanismos compensatorios y con frecuencia se enmascaran u ocultan la sintomatología (Polzin et al., 2005; Syme, 2019). El diagnóstico de las enfermedades renales se basa en la historia clínica, el examen físico, la anamnesis y los exámenes de laboratorio e imagen, que en ocasiones pueden ayudar a detectar la causa como en el caso de pielonefritis o cálculos renales (Polzin et al., 2005). La ERC también puede ser diagnosticada por la alteración micro o macroscópica detectada en una biopsia renal, a través de la alteración de los marcadores de lesión renal detectados por exámenes bioquímicos (suero u orina) o por exámenes de imagen u otros métodos complementarios que evalúen indirectamente la función renal (Polzin, 2011). Dado que la TFG no es

posible valorarla en forma directa, las determinaciones séricas de urea y creatinina (valoración indirecta) deben ser incluidas en el diagnóstico de rutina junto a la proteinuria y la densidad urinaria (Cerón, 2013). Sin embargo, deben considerarse ciertas limitantes en cuanto a la determinación de la urea y la creatinina (aunque en menor medida), ya que puede afectarse por el alto tenor proteico del alimento, deshidratación/hipovolemia, obstrucción del flujo urinario, etc.). Otra consideración importante es que dichos metabolitos recién se elevan cuando se pierde el 75% de la reserva funcional, no pudiendo predecir si se trata de un proceso agudo o crónico. Así mismo no son útiles para evaluar pronóstico y no pueden discriminar si las elevaciones son de origen extrarrenales (Cortadellas, 2010).

La proteinuria es un fuerte marcador de progresión de la ERC y la presencia de cantidades variables y persistentes de proteínas en la orina constituye un signo de daño renal, tanto en perros como en gatos (Gorritz & Martínez, 2012; Grauer, 2016). El rol de la proteinuria a menudo se subestima, siendo esta un biomarcador temprano de enfermedad renal si es tenida en cuenta (Grauer, 2016). Tiene además valor pronóstico ya que se vio que si la proteinuria disminuye durante los primeros meses del tratamiento, mayor es la protección de la función renal a largo plazo, y es independiente del efecto del fármaco que se utilice para controlar la presión arterial (bloqueadores del sistema renina). Por tanto, la disminución de la proteinuria es considerada como un objetivo terapéutico (Gorritz & Martínez, 2012).

4.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Todos los tratamientos para la ERC deben adaptarse al paciente en forma individual y dependerán del estadio en que se encuentre el animal. Aun así dentro del mismo estadio un animal puede presentar variaciones en las manifestaciones clínicas y de laboratorio de acuerdo al grado de compromiso de la función renal y las alteraciones sistémicas, por tanto la terapia tendrá que ser siempre individualizada. Las recomendaciones de tratamiento se dividen en dos grandes categorías, aquellas que retrasan la progresión de la ERC, conservando la restante función renal durante más tiempo y otros que buscan mejorar la calidad de vida, reduciendo los signos de ERC. En general, hay pocos signos clínicos extrarrenales en los primeros estadios de la ERC (estadio 1 y 2) y el énfasis terapéutico está en desacelerar la progresión. Del estadio 3 en adelante, los signos extrarrenales se vuelven más comunes y más severos. Es en el estadio 4 donde los tratamientos sintomáticos y los que tienen por objetivo mejorar la calidad de vida del paciente adquieren mayor relevancia que los diseñados para retrasar la progresión de la ERC (IRIS, 2019c).

El tratamiento de la ERC estará orientado a corregir las alteraciones metabólicas, restaurar el equilibrio hidroelectrolítico, realizar un correcto manejo nutricional, controlar los trastornos gastrointestinales que se presenten, así como instaurar una terapia antihipertensiva de ser necesario (Cortadellas & Fernández-del Palacio, 2012). En síntesis el tratamiento de estos pacientes es sintomático y nefroprotector pudiendo recurrir a la hemodiálisis cuando se dispone de ella.

4.4 PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En caninos, el diagnóstico generalmente es tardío y en general el paciente presenta signos clínicos evidentes como poliuria/polidipsia anorexia, vómitos, diarrea, entre otros. La expectativa de vida de la ERC difiere entre especies, en caninos es de 6 a 12 meses cuando el diagnóstico de la enfermedad se realiza en el estadio 3 (Polzin et al., 2005). En pacientes en estadios avanzados, la progresión de la ERC suele ser rápida llevando a la falla renal y a manifestaciones clínicas de uremia (Meyer, 2004; Brown, 2007).

4.5 HEMOSTASIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC, se caracteriza por la pérdida de la capacidad excretora y concentradora de los riñones, acompañada de reducción del filtrado glomerular y la consecuente pérdida de sustancias plasmáticas que deberían ser retenidas y aumento de las concentraciones de sustancias normalmente eliminadas, destacándose la urea (Polzin, et al., 2005). El acúmulo de la urea y otras sustancias derivadas del catabolismo proteico que no pueden ser correctamente eliminadas por los riñones, son responsables de la aparición de una serie de signos clínicos conocido como síndrome urémico, que incluye desequilibrio hidroelectrolítico, anemia, disturbios neurológicos y gastrointestinales, osteodistrofias, deficiencia inmunológica, acidosis metabólica y procesos inflamatorios que predisponen a fibrosis y esclerosis renal (Finco, 1995; Ots et al., 2000). Siendo la ERC una afección compleja progresiva e irreversible, que en sus etapas finales provoca no solo la falla renal sino a consecuencia de la misma, alteraciones multisistémicas; entre ellas en la hemostasia y el proceso de coagulación, debido entre otras causas a la acumulación de toxinas urémicas. Las alteraciones hemostáticas en pacientes diagnosticados con ERC, muchas veces se hacen evidentes cuando son sometidos a procedimientos invasivos como biopsias, colocación de catéteres, etc. (Gralnick et al., 1988).

4.5.1 Sistema hemostático y sus fases

El sistema hemostático tiene como objetivo no solo contener la hemorragia sino también mantener la sangre en estado líquido dentro de los vasos sanguíneos, garantizando la perfusión de los tejidos. Esto es importante ya que la hemostasia además de controlar la hemorragia también incluye la disolución del coágulo o fibrinólisis. Los eventos fisiológicos que regulan la hemostasia incluyen componentes del endotelio vascular, las plaquetas y sus factores de adhesión y agregación, factores de la coagulación y factores moduladores coagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos; que además de minimizar la pérdida de sangre o controlar la trombosis excesiva, promueven la reparación de los tejidos. Para comprender mejor los eventos que regulan el sistema hemostático, tradicionalmente se lo divide en tres fases: hemostasia primaria, hemostasia secundaria o coagulación propiamente dicha y hemostasia terciaria o fibrinólisis (Gentry & Downie, 2004; Takahira, 2015).

4.5.1.1 Hemostasia primaria

La hemostasia primaria es el resultado de la interacción entre las paredes del vaso dañado y las plaquetas, dando como resultado la formación del tapón hemostático primario (Troy, 1988; Gentry & Downie, 2004). Inmediatamente a la lesión vascular, se produce la vasoconstricción por medio de un arco reflejo, originando la reducción de la pérdida de sangre (Figura 1A) (Flores-Rivera et al., 2014; Panizo & Páramo, 2021). Al dañarse el vaso sanguíneo, el tejido subendotelial se expone uniéndose en el sitio de lesión plaquetas y sustancias tisulares especialmente colágeno (Flores-Rivera et al., 2014). Este proceso, denominado adhesión plaquetaria, esta mediado por el factor de von Willebrand (FvW) (Furie & Furie, 2008). La unión del FvW a receptores específicos de membrana en la superficie de las plaquetas hace que se altere su morfología y liberen sustancias vasoactivas y agregantes (difosfato de adenosina [ADP], serotonina, calcio, tromboxano A₂ [TXA₂], entre otras), presentes en los gránulos plaquetarios (Molinas & Bozzini, 2000; Flores-Rivera et al., 2014; Guyton & Hall, 2016). Estas sustancias son responsables de mantener la vasoconstricción y de la amplificación de la adhesión y agregación plaquetaria. Esta unión de las plaquetas entre sí, es denominada agregación plaquetaria, y es mediada principalmente por el fibrinógeno presente en el plasma. La compactación del agregado de plaquetas o del tapón hemostático primario es causada por la contracción de la actina y de los filamentos similares a la miosina que existen en el citoplasma de las plaquetas, (Figura 1A) (Panizo & Páramo, 2021).

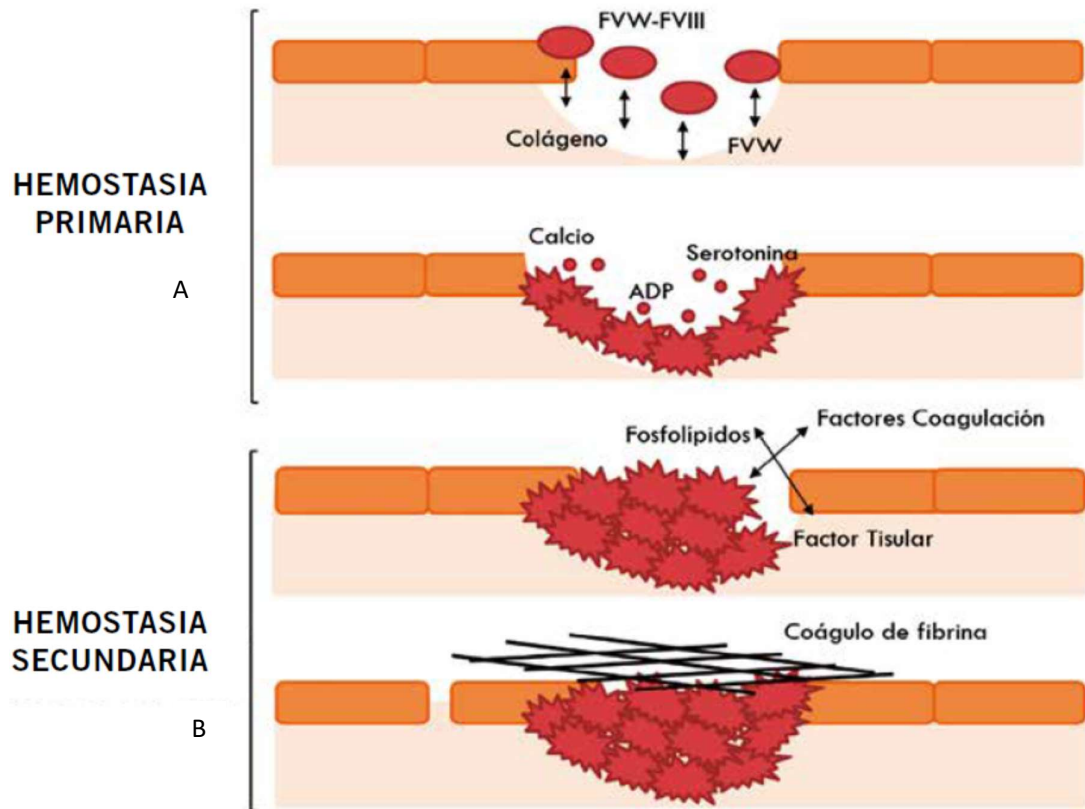


Figura 1. Esquematación de los procesos más relevantes de la hemostasia primaria y secundaria. A. Hemostasia primaria: tras la lesión vascular se produce la interacción entre las plaquetas, las proteínas estructurales del subendotelio y el factor de von Willebrand (FVW). Las plaquetas se adhieren sobre estas proteínas, se activan, liberan el contenido de sus gránulos e interaccionan entre ellas para formar agregados. B. Hemostasia secundaria: el factor tisular expresado en el tejido dañado y la superficie de fosfolípidos en las plaquetas activadas iniciarán los mecanismos de la coagulación que aseguran la formación de fibrina. (Tomado y modificado de Panizo & Páramo, en Interpretación de las pruebas de coagulación. *Pediatr Integral* 2021).

La eficiencia de este proceso dependerá del calibre del vaso lesionado, siendo más eficiente en capilares y vénulas. El proceso de adhesión plaquetaria se restringe al sitio de la lesión debido a la liberación constante por el endotelio de prostaciclina (PGI_2), (Figura 1B), un potente vasodilatador y antagonista de la agregación plaquetaria, derivado del ácido araquidónico. Frente a cualquier condición que altere la superficie de los vasos sanguíneos o dañe el endotelio vascular se ponen en marcha los mecanismos hemostáticos primarios mencionados. Ante la falla o insuficiencia de estos mecanismos se producirá una hemorragia en los pequeños vasos dañados, cuyas manifestaciones clínicas pueden traducirse en petequias, equimosis, hemorragias en mucosas, piel y serosas (Dodds, 1997; Panizo y Páramo, 2021).

El sangrado por trombocitopenia (disminución del número de plaquetas por debajo del límite inferior de referencia) suele ser espontáneo, ya que incluso en animales sanos, los vasos están en un proceso constante de renovación del endotelio, provocando una demanda continua de plaquetas, que son uno de los elementos más importantes de la hemostasia primaria (George & Shattil, 1991; George, 2000). Por lo tanto, el sangrado puede ser consecuencia de trombocitopenia (menor cantidad) o una función plaquetaria defectuosa. Las alteraciones en la función pueden ser de origen hereditario, por ejemplo, defectos genéticos que alteren o disminuyan la expresión de un receptor como el C-MPL u otros (trombocitopenia inmunomediada o trombocitopenia ligada a Lupus) (George & Shattil, 1991; George, 2000). Pueden ser también defectos adquiridos, y estar dados por el consumo de ciertos medicamentos (ácido acetilsalicílico), vitaminas, alimentos y especias que afectan la función de las plaquetas. Puede verse afectada también su función en casos de pacientes con insuficiencia renal crónica, donde fallan las respuestas bioquímicas necesarias para la agregación y secreción, o ser consecuencia de desórdenes linf y/o mieloproliferativos y disproteinemias (George & Shattil, 1991). Es debido a la forma en que se complementan las plaquetas y los factores de coagulación que podemos realizar la prueba de tiempo de sangrado, el cual se verá incrementado en casos de trombocitopenia grave o trastornos de la función plaquetaria, pero se encontrará normal o casi normal en pacientes con hemofilia (George, 2000).

4.5.1.2 Producción, estructura y función de las plaquetas

Las plaquetas se originan del citoplasma de los megacariocitos y conservan muchos componentes estructurales y metabólicos de las células nucleadas. Los megacariocitos se desarrollan cerca de los capilares sinusoidales de la médula ósea, y se encuentran a menudo en grupos. Esa ubicación facilita la salida de fragmentos del citoplasma a la circulación, en forma de proplaquetas (George, 2000; Gentry & Downie, 2004; Bluteau et al., 2009). Se cree que la fragmentación de las proplaquetas en plaquetas individuales es el resultado de las fuerzas de tracción del torrente sanguíneo en la circulación pulmonar. La regulación de la diferenciación y proliferación de los megacariocitos está a cargo principalmente de la trombopoyetina (TPO), sin embargo muchas citoquinas (IL-3, IL-6, IL-11), hormonas y factores de crecimiento de células madre, participan de esa regulación (George, 2000). La TPO es producida primariamente por los hepatocitos, el epitelio renal tubular y células del estroma de la médula ósea. La TPO se destruye al unirse a los receptores presentes en las plaquetas y en los megacariocitos, de modo que su concentración será inversamente proporcional a la cantidad de plaquetas. Cuando las plaquetas disminuyen habrá más TPO libre para ligarse a los receptores de los megacariocitos, estimulando así la trombopoyesis. Las plaquetas tienen una vida media de 5 a 10 días y parte de ellas son secuestradas por el bazo, dependiendo su concentración del equilibrio entre la producción plaquetaria y el consumo, la destrucción, la redistribución y el secuestro (Stockham & Scott, 2008).

Las plaquetas tienen forma discoide y son capaces de contraerse durante la activación adquiriendo aspecto esférico y movilizandolos gránulos citoplasmáticos hacia el centro de las mismas quedando próximos al sistema de membranas que se conecta a la superficie. Esta forma se mantiene hasta que son activadas por agonistas solubles como la trombina, ADP u otras proteínas insolubles de las paredes vasculares, como el colágeno y el FvW, dando lugar a una significativa reorganización de las membranas plaquetarias, del citoesqueleto y de los organelos citoplasmáticos (George, 2000; Gentry & Downie, 2004). Las membranas de las plaquetas expresan receptores importantes para la adhesión y agregación plaquetaria, como las glicoproteínas (GP) con afinidad para el FvW o fibrinógeno. La GPIIb-IIIa, que se unen al fibrinógeno, emergen solamente después que ocurre el cambio conformacional de las plaquetas inducido por la unión del FvW a la membrana. Estas acciones resultan en la formación de interacciones plaqueta a plaqueta, llevando al agregado plaquetario (Colman et al., 2005). Las plaquetas son responsables de contener inicialmente el sangrado y en lesiones pequeñas son suficientes para efectuar la hemostasia. Luego de la activación se exponen fosfolípidos plaquetarios que ejercen un importante papel en la iniciación de la vía intrínseca de la coagulación (George, 2000; Gentry & Downie, 2004).

4.5.1.3 Factor de von Willebrand

El FvW es una glicoproteína de alto peso molecular que actúa en la adhesión de las plaquetas al tejido subendotelial, pudiendo también participar de la agregación plaquetaria. La mayor parte del FvW es producido por las células endoteliales de modo continuo y secretado por activación de las células. El FvW es producido en forma de dímeros que posteriormente se convierten en multímeros; cuanto mayor es el tamaño mayor será su capacidad funcional. Son importantes en el plasma para el transporte, la estabilización y mantención del factor VIII de coagulación (Thomas, 1996).

4.5.1.4 Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria o coagulación propiamente dicha abarca la formación de complejos macromoleculares de fibrina por la acción de las proteínas de la coagulación en la superficie del tapón plaquetario primario (Troy, 1988). El evento central de la coagulación sanguínea es la conversión de fibrinógeno en fibrina, mediada por la trombina. Esta transformación de una sustancia soluble a una red polimérica insoluble ocurre en el lugar de la lesión (Stockham & Scott, 2008). La activación de la cascada de coagulación y la formación de fibrina dependen de una superficie fosfolipídica, que puede estar representada por las membranas de plaquetas, leucocitos o células endoteliales y por la presencia de calcio (Figura 1B) (Panizo & Páramo, 2021).

4.5.1.5 Factores de la coagulación

Los factores o proteínas de la coagulación participan de reacciones altamente específicas y se designan con números romanos de acuerdo a como fueron descubiertos por el mundo científico, no coincidiendo con el orden de actuación en la secuencia de reacciones que se suceden en la formación del coágulo de fibrina. Dichos factores son producidos principalmente en el hígado, por los hepatocitos y su vida media es variable, de horas a pocos días. A modo de ejemplo el factor VII es uno de los que tiene vida media más corta en el entorno de 5 a 6 horas (Stockham & Scott, 2008). Por otro lado el fibrinógeno (factor I) es una proteína de fase aguda cuya síntesis aumenta en condiciones inflamatorias y tiene una vida media de 2 a 3 días (Dodds, 1997).

Los factores de la coagulación pueden dividirse en base a su capacidad funcional en sustratos, enzimas o cofactores. Los factores V, VIII y XIII son cofactores ya que aceleran el mecanismo de la coagulación; el fibrinógeno (factor I) es un sustrato para todas las otras proteínas, ya que es la etapa final para la formación de fibrina. Los factores restantes son enzimas que existen en forma inactiva hasta su activación mediante escisiones o cambios en su conformación (Tabla 1). La vitamina K (del alemán *Koagulation*) es necesaria como cofactor para el proceso de activación de los factores II, VII, IX y X. A pesar que su deficiencia puede causar coagulopatías las necesidades diarias son bajas en la mayoría de las especies y la mayoría de las dietas tienen concentraciones por encima de las mismas. En caninos la deficiencia de vitamina K surge por el antagonismo inducido por rodenticidas anticoagulantes, que impiden el proceso de reciclaje natural (Stockham & Scott, 2008).

Los requerimientos de calcio (factor IV) para el proceso de coagulación también son muy bajos; y la hipocalcemia intensa, al punto de llegar a interferir con este proceso, llevaría al animal a la muerte por otros motivos, ya que el calcio participa de otras funciones vitales con mayores requerimientos (Takahira, 2015).

Se han descrito más de 50 sustancias distribuidas tanto en sangre como tejidos, que intervienen de alguna manera en la coagulación: algunas estimulándola, sustancias procoagulantes, y otras inhibiéndola, sustancias anticoagulantes; del delicado equilibrio entre estos procesos dependerá si la sangre coagula o no (Cuadro IV) (McMichael, 2012; Guyton & Hall, 2016).

Cuadro IV. Proteínas que participan de la coagulación y la fibrinólisis

Factor	Sinónimo	Peso molecular	Sitio de síntesis	Actividad biológica	Vía
Fibrinógeno	Factor I	320-340	Hígado	Sustrato	IE
Protrombina	Factor II	68-72	Hígado	Proteasa de serina	IE
Factor tisular	Tromboplastina, Factor III	43-46	Tejidos	Activador	E
Factor V	Proacelerina	290-350	Plaquetas	Cofactor	IE
Factor VII	Proconvertina	45-53	Hígado	Proteasa de serina	E
Factor VIII	Factor VII:C, factor antihemofílico	265-300	Endotelio vascular	Cofactor	I
Factor IX	Factor de Christmas	55-60	Hígado	Proteasa de serina	I
Factor X	Factor de Stuart	54-56	Hígado	Proteasa de serina	IE
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma	140-175	Hígado	Proteasa de serina	I
Factor XII	Factor de Hageman	80-90	Hígado	Proteasa de serina	IF
Factor XIII	Factor estabilizador de fibrina	310-320	Hígado	Transaminasa	IE
Factor de Von Willebrand	FvW	800-2000	Megacariocitos, células endoteliales	Adhesión plaquetaria	IE
Precalicroína	Factor de Fletcher	85-100	Hígado	Proteasa de serina	I
Cinógeno de alto peso molecular	HMWK	110-120	Hígado	Cofactor	IF
Fibronectina	Globulina insoluble en frío	440-550	Hígado	Adhesión plaquetaria	IE
Activador de plasminógeno tisular	AP-t	68-70	Tejidos	Activador	F
Urocinasa	----	32-55	Tejidos	Proteasa de serina	F
Plasminógeno	----	83-88	Hígado	Proteasa de serina	F

**I representa la vía intrínseca, E a la vía extrínseca y F a la vía fibrinolítica (Adaptado de Gentry & Downie, 2004).*

4.5.1.6 Cascada de la coagulación

La coagulación se lleva a cabo en una serie de etapas en las cuales los zimógenos plasmáticos de algunas proteínas séricas son transformados en enzimas activas. Estas enzimas activas actúan convirtiendo sus sustratos en cofactores, que se unen aumentando la concentración local de productos activos. La naturaleza secuencial de las reacciones, en las cuales estos productos actúan como enzimas, amplifica la velocidad total de la reacción y da el nombre “cascada de coagulación” a este proceso. El evento final es la formación de trombina que convierte proteínas solubles (fibrinógeno) en insolubles (fibrina). La malla de fibrina es la responsable de la estabilización del tapón plaquetario (Takahira, 2015).

La cascada de la coagulación puede ser disparada por dos vías no excluyentes: la *vía intrínseca* y la *vía extrínseca*. Estas dos vías pueden ser valoradas separadamente in vitro pero debe señalarse que existe una gran interrelación entre ambas y cualquiera sea el mecanismo que las active, ellas llevan a una *vía común* y a la formación de fibrina (Molinas & Bozzini, 2000; Mosier, 2012; Flores-Rivera et al., 2014). El proceso inicial de coagulación por la *vía extrínseca* comienza con el daño en la pared vascular exponiendo el dominio extracelular del factor tisular (FT o factor III) hacia la superficie de la célula permitiendo que tome contacto con la sangre y se una al factor VII circulante pasando a su forma activa (FVIIa). Este complejo FT-FVIIa, en presencia de iones de calcio (Ca^{2+}) adquiere capacidad enzimática para activar al factor IX (FIXa) y al factor X (FXa) de la *vía común*, formando el complejo Tenasa (Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012; Guyton & Hall, 2016).

La *vía intrínseca*, es también conocida como vía de activación por contacto, ya que se activa por contacto del factor XII con la superficie cargada negativamente del colágeno subendotelial expuesto al ocurrir una lesión vascular. El factor XII activado (XIIa), cambiará su conformación y se convierte en una serina proteasa activa, por acción de la precalicreína. De esta forma el factor XIIa activará al factor XI que interactúa con la precalicreína para formar calicreína (Troy, 1988; Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012). La calicreína y el factor XIIa en presencia de Ca^{++} activa al factor IX pasando a factor IXa uniéndose este a los fosfolípidos de las plaquetas formando un complejo con el factor VIII. Este factor VIII es activado por la trombina y se forma el complejo Tenasa (VIIIa/IXa/ Ca^{++} /fosfolípidos), que activa el factor X, iniciando la *vía común* de la coagulación (Troy, 1988; Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012).

La *vía extrínseca* es la principal responsable del inicio de la producción de trombina, mientras que la activación de la vía intrínseca se produce principalmente por retroactivación de los factores V, VIII y XI por la trombina producida al final de la cascada. Cualquier vía de la cascada de coagulación que se active resultará en la formación del factor Xa dando inicio a la *vía común* de la coagulación. El factor Xa es quien cataliza la conversión de protrombina (factor II) en trombina (factor IIa).

Esta conversión mediada por el factor Xa es una reacción muy lenta y se acelera cuando el factor Va actúa sobre él, estimulando la velocidad de activación de la protrombina (Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012; Guyton & Hall, 2016). El factor V es activado tanto por el factor Xa como por la trombina. Una vez activado factor X se une a la superficie de las células y junto a los fosfolípidos de la membrana y al calcio forman el complejo protrombinasa, que tiene la capacidad de convertir la protrombina en trombina (Troy, 1988; Mosier, 2012). El principal sustrato de la trombina es el fibrinógeno (factor I), un dímero compuesto por dos heterodímeros idénticos. Estos son separados por la trombina a monómeros de fibrina (factor Ia), que tiene la capacidad de polimerizar espontáneamente, formando la malla de fibrina (Troy, 1988; Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012). La última etapa es la estabilización del polímero de fibrina en la que participa el factor XIIIa (transpeptidasa); este a su vez es activado por la trombina y crea enlaces cruzados por puentes disulfuro entre las moléculas de fibrina. La formación de la malla de fibrina es responsable de la estabilización del tapón plaquetario primario, garantizando una hemostasia más eficiente, especialmente en vasos de mayor calibre y mayor presión o en lesiones más extensas (Gentry & Downie, 2004; Mosier, 2012). Debido a esto, la deficiencia de los factores de la coagulación puede llevar a lesiones hemorrágicas mayores (equimosis y hematomas) y hemorragias en cavidades. El sangrado exacerbado suele producirse a los pocos minutos de la lesión inicial, cuando cesan los efectos temporales ejercidos por la vasoconstricción y por la adherencia y agregación plaquetaria. Sin la consolidación del tapón plaquetario por fibrina, el taponamiento de vasos de mayor calibre puede ser ineficaz (Feldman, 1998; Couto, 2009).

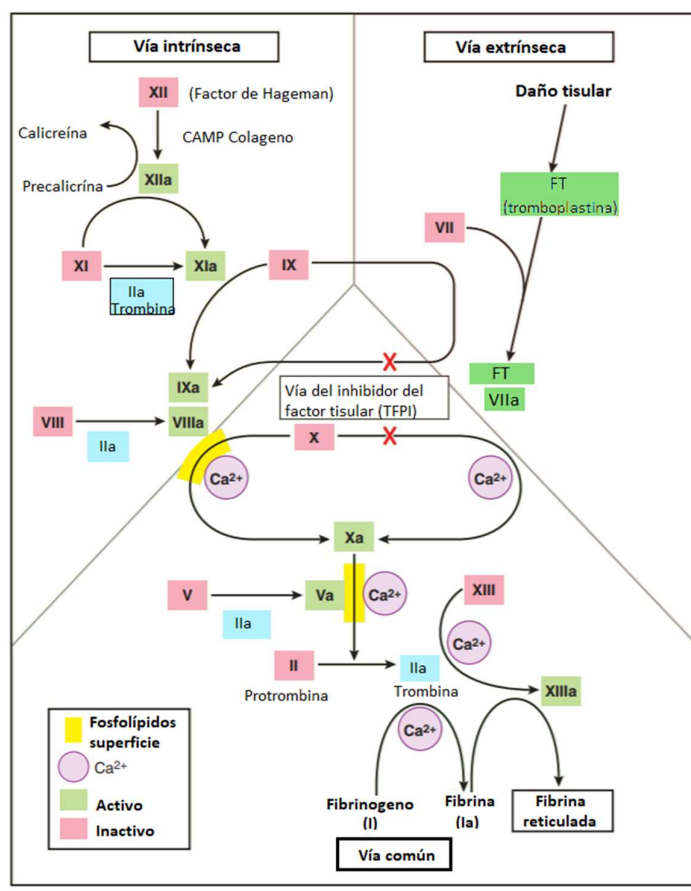


Figura 2. Cascada de la coagulación: representando las vías intrínseca, extrínseca y común (Adaptado de Mosier, 2012).

4.5.1.7 Hemostasia terciaria

La modulación de las dos primeras etapas es realizada por la hemostasia terciaria, ya sea por eventos anticoagulantes y antitrombóticos como por mecanismos fibrinolíticos. Estos mecanismos evitan la formación excesiva de trombos y se inician simultáneamente a la formación del tapón hemostático y activación de la cascada de la coagulación. El equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis es importante dado que el deterioro del sistema fibrinolítico puede causar tanto trombosis como hiperfibrinólisis (Troy, 1988; Molinas & Bozzini, 2000).

La antitrombina (AT), la proteína C y el inhibidor de la vía intrínseca de la coagulación (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), son inhibidores de la coagulación. La AT es un potente anticoagulante natural y el principal inhibidor de la coagulación, producido primariamente en el hígado. Ella inhibe la unión de trombina y factor Xa, y su función se ve reforzada por la heparina, que la induce a formar una unión estable con los factores IXa, XIa, XIIa y la plasmina. La heparina es un potente anticoagulante que actúa entonces como cofactor de la AT, aumentando su afinidad por la trombina e inactivándola rápidamente (Stockham & Scott, 2008). La proteína C, a su vez degrada los factores Va y VIIIa y aumenta la

actividad fibrinolítica, siendo ella misma activada por la trombina. La proteína C ejerce su función con otras proteínas presentes en la membrana de las células endoteliales y son todas dependientes de la vitamina K. Por su parte el TFPI inhibe la acción del complejo factor III y V activados, impidiendo la progresión de la cascada y la activación y producción de factores IX y X por la vía intrínseca (Greenberg & Orthner; 1999).

El sistema fibrinolítico desempeña un papel importante en la disolución del coágulo y mantención del sistema vascular, especialmente cuando los mecanismos anticoagulantes no fueran suficientes para evitar la formación de trombos. La fibrina se forma durante la inflamación y tiene un rol relevante en el tejido lesionado, pero debe ser removida cuando la estructura normal del tejido y su función son restauradas; permitiendo el flujo sanguíneo normal a través de los vasos. Es así que el sistema fibrinolítico promueve la degradación enzimática del fibrinógeno, la fibrina y otros factores de la coagulación activados, permitiendo la reparación definitiva de la lesión vascular y el control sobre los eventos trombóticos. La plasmina (enzima proteolítica), digiere las fibras de fibrina y otros coagulantes proteicos como el fibrinógeno, el factor V y factor VIII, la protrombina y el factor XII; provocando la lisis del coágulo (Troy, 1988; Molinas & Bozzini, 2000; Mosier, 2012)

Al formarse el coágulo, grandes cantidades de plasminógeno son retenidas en él junto a otras proteínas plasmáticas. Ese plasminógeno no se transforma en plasmina, ni causa la lisis del coágulo, hasta que se activa. Es así que los tejidos y el endotelio vascular dañado liberan un potente activador llamado activador de plasminógeno tisular (t-PA), que una vez que el coágulo detiene el sangrado, convierte el plasminógeno en plasmina, que a su vez remueve el coágulo sanguíneo remanente. La plasmina se forma constantemente en la sangre y podría impedir la coagulación sanguínea si no actuara el factor α_2 - antiplasmina, como principal inhibidor (Figura 3). El resultado final de la fibrinólisis son los productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno (PDF). El aumento de estos PDF pueden agravar la hemorragia, porque una vez que el endotelio está dañado, inhiben la agregación plaquetaria al competir por los mismos sitios de unión en los receptores de membrana de las plaquetas (Moiser, 2012). Finalmente, la resolución de la lesión vascular se logra mediante la migración de fibroblastos estimulados, que al llegar al área de la lesión producen colágeno para una reparación más adecuada y permanente (Troy, 1988).

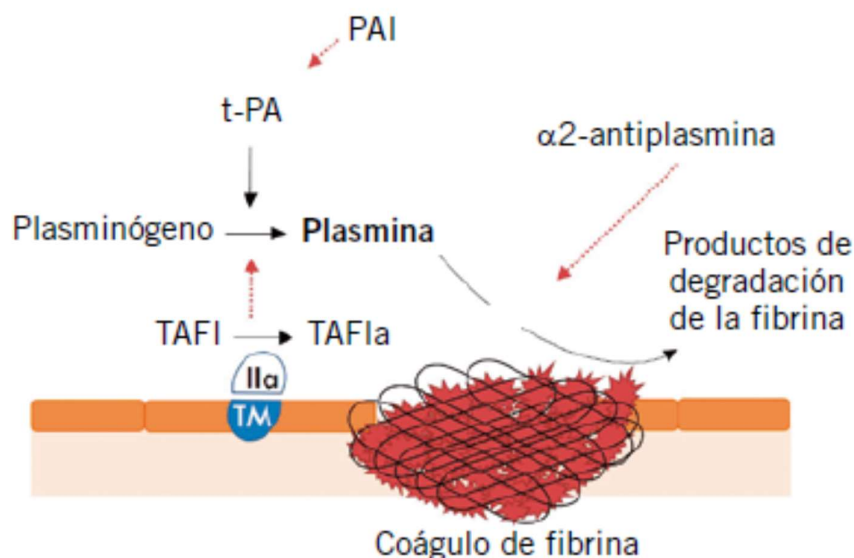


Figura 3. Representación esquemática de la fibrinólisis. Flechas continuas: activación. Flechas discontinuas: inhibición. PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo I. tPA: activador de plasminógeno tipo tisular, TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. TM: trombomodulina. (Tomado de Panizo & Páramo en Interpretación de las pruebas de coagulación. Pediatr Integral 2021).

4.5.1.8 Modelo celular

El modelo de cascada de coagulación antes mencionado es el más útil para comprender varios pasos esenciales de la coagulación *in vitro*; esto ha permitido la creación de pruebas laboratoriales, frecuentemente utilizadas para detectar deficiencias en las distintas vías que componen este modelo. Pero en la década del 90 se introduce el modelo celular de la coagulación, el cual explica de mejor manera como sucede la hemostasia *in vivo* al sumar los elementos celulares que intervienen en la misma (Mc Michael, 2012). En este modelo celular de la coagulación, se explica el proceso hemostático incorporando el papel de las células; plaquetas y células que aportan FT; e implica una compleja y variada red de factores que son necesarios para que la coagulación *in vivo* pueda producirse de forma adecuada (Smith, 2009; Mc Michael, 2012). Esto destaca la importancia de los receptores específicos para las proteínas de la coagulación que se encuentran en la superficie de las células, estando la coagulación de esta forma regulada por las propiedades de dichas superficies celulares (Hoffman & Monroe, 2001). Es entonces, que el modelo celular se explica en 3 etapas superpuestas, comenzando con la iniciación donde una vez ocurrida una lesión vascular queda expuesto el FT, al cual se unirá rápidamente el FVII que se activará a FVIIa. Esto forma el complejo FT-FVIIa que desencadenará las primeras reacciones del proceso hemostático hasta generar trombina. Seguido por la fase de amplificación

donde la pequeña cantidad de trombina generada en la superficie de una célula portadora de FT, difunde fuera de esta. La trombina queda disponible para activar a las plaquetas que se han filtrado de la vasculatura en el sitio de lesión, modificándolas y haciendo que liberen sus gránulos que fomentaran la coagulación y producirá una mayor activación plaquetaria. En primer término, actúa sobre la fibrina soluble el FXIII estabilizándola a insoluble; culminando con la fase de propagación que terminará generando la matriz de fibrina insoluble (Hoffman & Monroe, 2001; Smith, 2009).

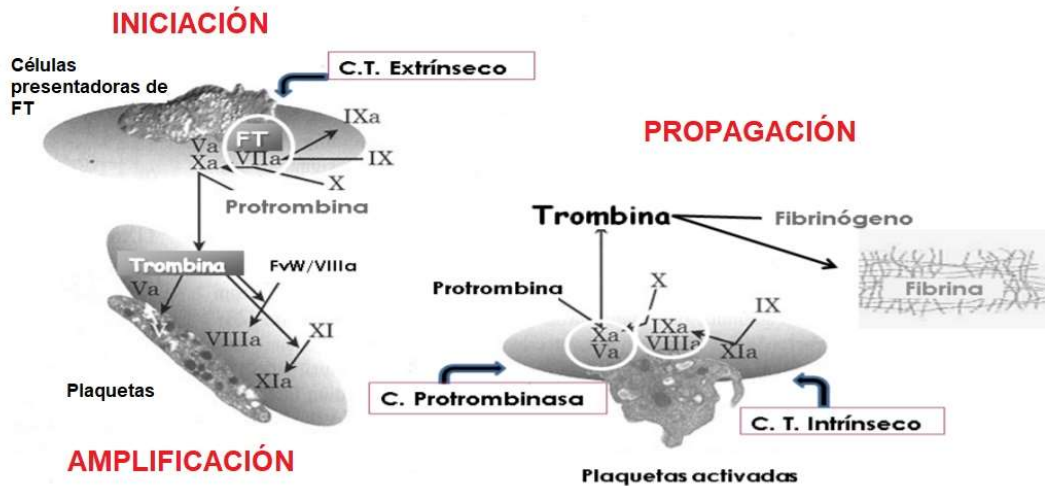


Figura 4. Representación del modelo Celular de la coagulación, con sus 3 etapas o fases. **Iniciación:** La exposición de FT (factor tisular), por células, conlleva a la formación del complejo tenasa extrínseco (C.T.), se forman trazas de trombina en esta etapa. **Amplificación:** la trombina formada activa plaquetas y otros factores, como los Factores V, VIII y IX. **Propagación:** La formación de los complejos “Tenasa intrínseco” y “Protrombinasa”, influyen en la generación de grandes cantidades de trombina. Culmina la propagación con la formación de mayas de fibrina entrecruzada, que resulta en un coagulo estable. (Adaptado de Guerrero & López, 2015).

4.5.2 PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

En animales domésticos, la mayor proporción de los disturbios hemostáticos pueden afectar la hemostasia primaria, secundaria o terciaria, pudiendo ser de naturaleza congénita o adquirida. Se pueden describir entonces tres principales patologías hemorrágicas: la deficiencia de vitamina K, la hemofilia y la disminución en la cantidad de plaquetas (trombocitopenia) y/o su función. Por otro lado, otras causas de defectos en la coagulación pueden estar relacionadas con enfermedad hepática, enfermedad renal, defectos plaquetarios y coagulación intravascular diseminada (CID), así como defectos hereditarios (Gentry & Downie, 2004; Tello Muñoz et al., 2014; Guyton & Hall 2016).

4.5.2.1 Defectos hemostáticos primarios

Los vasos sanguíneos son los responsables de controlar la hemorragia, junto con las plaquetas en la hemostasia primaria. Las alteraciones vasculares son por lo general secundarias a procesos inflamatorios, infecciosos o inmunomediados, resultando en procesos de vasculitis o fragilidad capilar. El consumo de plaquetas suele ocurrir junto a cuadros de vasculitis, causando trombocitopenia. Las trombocitopenias son la principal causa de alteración hemostática en pequeños animales y al igual que a anemia deben ser consideradas como un estado patológico asociado a diversas condiciones y no una enfermedad en sí misma. Las trombocitopenias puede ser provocadas por artefactos técnicos (pseudotrombocitopenia), por reducción en la producción (hipoplasia medular o megacariocítica), mayor consumo plaquetario (vasculitis, CID), mayor destrucción de plaquetas (inmunomediada) o redistribución (secuestro por esplenomegalia). La administración de fármacos, como anti-inflamatorios no esteroideos (ciclooxigenasa 2), también puede ser causa de trombocitopenia adquirida, bloqueando la síntesis de tromboxano A₂, responsable de la amplificación del trombo plaquetario primario (Takahira, 2015).

La tendencia hemorrágica observada en la enfermedad de von Willebrand resulta de la deficiencia del FvW, responsable de la adhesión plaquetaria a la pared vascular. Es una enfermedad genética hereditaria autosómica que afecta tanto machos como hembras. Otras enfermedades congénitas producto de la baja de reserva o producción insuficiente de sustancias de los gránulos plaquetarios, así como déficit de receptores de membrana (glicoproteínas), ya han sido descritas en animales. No obstante en veterinaria dada la rareza de estas dolencias son difíciles de diagnosticar (Brooks, 1999).

4.5.2.2 Defectos hemostáticos secundarios

Los cambios resultantes de fallas en los mecanismos secundarios de la hemostasia, o coagulopatías propiamente dichas, pueden resultar de fallas absolutas o parciales en la síntesis, activación o conservación de los factores de coagulación. Estas alteraciones pueden ser congénita (hemofilia) o adquiridas (Gentry & Downie, 2004; Guyton & Hall 2016).

Las coagulaopatías congénitas son enfermedades de carácter hereditario que resultan en reducción o ausencia de determinados factores de la cascada de la coagulación, y las coagulopatías adquiridas se asocian a alteraciones en múltiples factores de la coagulación (Cuadro V). La mayoría de los factores son proteínas sintetizadas a nivel hepático, sin embargo muchos pacientes con enfermedad hepática grave no presentan manifestaciones clínicas de hemorragia (Gentry & Downie, 2004; Guyton & Hall 2016; Tello Muñoz et al., 2014). La alta prevalencia de alteraciones laboratoriales en las pruebas de coagulación, hace

necesaria la valoración del paciente previo a procedimientos invasivos como una biopsia hepática (Mendonça, 2004).

Cuadro V. Principales coagulopatías de tipo adquirido

Déficit de factores*	Coagulopatías por consumo de factores	Antagonistas y anticuerpos
Vitamina K (GE)	CID	Cumarínicos (vit K)
Lesión hepática	Trombocitopenia	Cefalosporinas (vit K)
Choque		Hemofilia A adquirida
Enfermedad renal		EvW adquirida
Cardiopatía		Paraproteinemias
CID		
Hemorragias prolongadas y difusas		
Neoplasias		

CID: coagulación intravascular diseminada (Adaptado de Tello Muñoz et al., 2014)

La deficiencia de vitamina K causa hemorragias, ya que actúa como un cofactor en la activación de algunos de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X). Los rodenticidas (anticoagulantes) llevan a una rápida depleción de la reserva de vitamina K en el organismo y a una coagulopatía grave. Las enfermedades hepáticas crónicas también pueden provocar deficiencia de esta vitamina, debido a que el hígado es un sitio importante de almacenamiento (Gentry & Downie, 2004; Guyton & Hall 2016; Tello Muñoz et al., 2014).

Cuando el equilibrio entre los eventos procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, tiende hacia los primeros, puede haber trombosis en lugar de hemorragia. La trombosis es una complicación secundaria a varias condiciones primarias como enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunomediadas o traumas mecánicos (Gentry & Downie, 2004; Takahira, 2015; Guyton & Hall 2016).

La coagulación intravascular diseminada (CID) se caracteriza por activación y consumo de factores de la coagulación en conjunto con las plaquetas, anticoagulantes naturales y sustancias fibrinolíticas. Este proceso promueve una condición paradójica, donde la activación intravascular de la coagulación da origen a diátesis hemorrágica. Inicialmente se forman microtrombos en múltiples órganos y cuando el consumo de plaquetas y factores de la coagulación es excesivo las hemorragias se tornan evidentes (Brainard & Brown, 2011).

4.6 ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La fluidez sanguínea normal como se mencionó previamente, es mantenida y regulada por las complejas interacciones existentes entre células endoteliales, las plaquetas y los factores de la coagulación. Las alteraciones en cada uno de estos

componentes han sido demostradas en pacientes con insuficiencia renal. La acumulación de toxinas urémicas durante la progresión de la ERC puede llevar a desordenes hemostáticos, como alteraciones en el proceso de coagulación, favoreciendo el sangrado (Prinsen et al., 2003). Los pacientes con uremia entonces presentan alteraciones hemostáticas que se traducen en episodios de sangrado evidenciados por síntomas hemorrágicos leves y tiempo de sangrado prolongado. Esta tendencia al sangrado ha sido atribuida a anormalidades en el funcionamiento plaquetario que incluye disminución de la adhesión y agregación de las mismas. La patogenia de esta disfunción plaquetaria es multifactorial e incluye defectos intrínsecos de las plaquetas, anemia, toxinas urémicas, defectos del factor de von Willebrand y anormalidades vasculares (Harley et al., 1993). Dentro de los factores intrínsecos plaquetarios se ha reportado una menor concentración de serotonina y adenosin difosfato, elevación de AMPc (adenosina monofosfato cíclico), y aumento intracelular de Ca, que causa disfunción plaquetaria al alterar la movilización del Ca. Frente al daño de la pared vascular, la respuesta plaquetaria normal será la activación, reclutamiento, adhesión y agregación plaquetaria, respuesta que es defectuosa en la insuficiencia renal, debido a este desequilibrio entre agonistas plaquetarios (ADP y serotonina), y su inhibidor (camp), (Ware et al., 1989; Vlachoyannis & Schoeppe, 1982; Kaw & Malhotra, 2006). Por su parte, son varios los factores extrínsecos responsables de producir hemorragias tales como la anemia que limita los mecanismos de formación del trombo, así como la acumulación de toxinas urémicas que tienen un efecto negativo sobre el funcionamiento plaquetario. El aumento de la producción vascular de prostaciclina (prostaglandina) y óxido nítrico (potente inhibidor de la agregación plaquetaria), la disminución del factor Von Willebrand y el hiperparatiroidismo secundario (PTH inhibe la agregación plaquetaria in vitro), también contribuye a la aparición de hemorragias (Casserly & Dember, 2003; Sohal et al., 2006; Takahira, 2015).

Dudley y colaboradores (2017), reportaron que similar a lo que sucede en humanos con enfermedad renal terminal, donde se ha reportado que entre un 14% a 60% de pacientes presentan disfunción plaquetaria y tiempo de cierre prolongados (CT o closure time - tiempo de cierre de función plaquetaria), en su estudio realizado en perros con insuficiencia renal crónica, hallaron una similar proporción (4/11 [36%]), con un CT anormalmente prolongado. Así mismo en perros con insuficiencia renal inducida mediante dos técnicas quirúrgicas de reducción de la masa renal, se observaron alteraciones hemostáticas acompañando a la insuficiencia renal tales como reducción inmediata y marcada de la retención de plaquetas con perlas de vidrio (PR), a menos del 10%, y la prolongación gradual del tiempo de sangrado de la mucosa bucal (TSM), en aproximadamente cuatro veces el valor normal. Esto implica indirectamente a la adhesión plaquetaria como el defecto hemostático primario en perros azotémicos, mientras que el recuento plaquetario y la respuesta de agregación fueron normales (Brassard et al., 1994).

A medida que progresa la enfermedad renal y baja la funcionalidad se observa un aumento de la hipercoagulabilidad, a consecuencia de la inflamación sistémica presente y el daño difuso a nivel endotelial (Naumnik et al., 2002; Pawlak et al., 2003; Fischer, 2007). Si bien históricamente se ha asociado la tendencia a hemorragias con la ERC, también son comunes los eventos trombóticos en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Casserly & Dember, 2003). Entre otros factores que propician la hipercoagulabilidad se encuentran lesión de las células endoteliales, llevando a una activación secundaria de la cascada de coagulación y pérdida a través de la orina de factores pro-fibrinolíticos y proteínas anticoagulantes. A consecuencia de esto, a pesar de la hipercoagulabilidad presente, es común observar un aumento del tiempo de sangrado de mucosas en perros con uremia. La determinación de la antitrombina (AT), sería de utilidad en casos que se presente trombosis recurrentes, glomerulonefropatías, hepatopatías severas o coagulación intravascular diseminada (Green, 1988; Citak et al., 2000; Donahue et al., 2011).

En perros con pielonefritis e insuficiencia renal (IR), se presentaron alteraciones consistentes con hipercoagulabilidad, como acortamiento del tiempo de coagulación, alta amplitud de coágulo, así como proteína C aumentada en caninos con nefropatía perdedora de proteínas (NPP). En pacientes con estas patologías también se observó hiperfibrinogenemia al realizar tromboelastografía, la cual es consistente con la hipercoagulabilidad, así como la AT significativamente más baja en perros con IR y NPP que en perros con enfermedad sistémica (Donahue et al., 2011).

Otra alteración encontrada tanto en humanos como en caninos, es la presencia de anemia acompañando la enfermedad renal crónica, la cual es una complicación frecuente en la uremia y en general suele ser bien tolerada hasta fases avanzadas de la IR (Hermosín et al., 2017). La severidad de la anemia varía acorde a la patología renal presente siendo más severa en los pacientes con nefropatías tubulares crónicas que en los pacientes con glomerulonefritis crónicas o hipertensión arterial. En cambio, la poliquistosis renal suele mantener hematocritos más altos.

El patrón hemostático en la enfermedad renal crónica es complejo, ya que paradójicamente en estos pacientes coexiste una tendencia al sangrado con un mayor riesgo de fenómenos trombóticos, pudiéndose presentar en un mismo individuo ambas complicaciones (Casonato et al., 2001).

4.7. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia puede ser evaluada mediante diversas pruebas con la finalidad de detectar problemas vasculares y de las plaquetas, problemas de la coagulación y estudio de la actividad fibrinolítica (Molinas & Bozzini, 2000; Dalmolin et al., 2015). Los métodos de laboratorio para el diagnóstico de las alteraciones

hemostáticas se pueden dividir en dos grupos. El primero corresponde a los test que valoran la primera fase de la hemostasia en el cual actúan las plaquetas y los vasos sanguíneos y el segundo corresponde a los test que evalúan la segunda fase donde actúan los factores de la coagulación (Steiner et al., 1979). Los valores de referencia para las distintas pruebas se resumen en Cuadro VI.

Cuadro VI. Valores de referencia de los parámetros hemostáticos

Variable	Valor	Unidad
TSM	1,7- 4,2	minutos
Recuento de plaquetas	200-900	10 ³ /μL
TP	4,76 - 8,23	segundos
APTT	8,63 - 15,23	segundos
Fibrinógeno	150 - 300	mg/dl

Los valores de referencia pueden variar según las técnicas empleadas o los laboratorios

4.7.1 EVALUACIÓN DE LA PRIMERA FASE DE LA HEMOSTASIA

4.7.1.1 Tiempo de sangrado mucoso (TSM)

El TSM se utiliza como prueba de detección *in vivo* de alteraciones de la hemostasia primaria, detectando anomalías la función plaquetaria, FvW (enfermedad de von Willebrand) y anomalías de la integridad vascular (Pires dos Santos; 2008). El procedimiento se realiza mediante una incisión estandarizada de 0,5 cm en la mucosa oral (labio superior) y se toma el tiempo transcurrido hasta que se observa la formación del primer coágulo. El valor de referencia para el TSM en caninos es de 1,7 a 4,2 minutos (Gentry & Downie, 2004; Herring & Mc Michael, 2012).

4.7.1.2 Tiempo de sangrado en la cutícula

Es un test no recomendado de forma rutinaria en la práctica veterinaria, por ser menos predecible que el TSM, debido a que el movimiento de las patas puede alterar el tiempo de formación del coágulo y es doloroso para el paciente (Herring & Mc Michael, 2012).

4.7.1.3 Recuento plaquetario

Para evaluar la función plaquetaria es indispensable tener el recuento plaquetario que se obtiene con la realización de la biometría hemática. También se estudiará a través de un frotis de sangre periférica la morfología y grado de granulación de las mismas. Los valores de referencia para caninos se encuentran entre los 200-900x10³/μL (OSU, 2019; Herring & Mc Michael, 2012).

4.7.2 EVALUACIÓN DE LA SEGUNDA FASE DE LA HEMOSTASIA

El alargamiento de los tiempos de coagulación no ocurrirá hasta que se haya reducido por lo menos en un 70 % uno de los factores o una reducción menor pero de múltiples factores de la coagulación. Cabe señalar que el acortamiento de los tiempos de coagulación no tiene significado clínico y no sugieren estados de hipercoagulabilidad, sino que resulta en general de artefactos técnicos en la colecta de la muestra.

Para realizar estas pruebas se debe tomar sangre de la circulación periférica y utilizar como anticoagulante el citrato trisódico al 3,2% (una parte de citrato y 9 de sangre). La función de este anticoagulante es quelar a los iones de calcio e inhibir de esta forma todas las reacciones que dependen de él, por lo tanto, este proceso será revertido si se adiciona calcio a la muestra (Gentry & Downie, 2004).

4.7.2.1 Tiempo de protrombina (TP)

Esta prueba consiste en la activación del plasma mediante la adición a la muestra sanguínea de FT y fosfolípidos (tromboplastina), y la posterior adición de Ca. El TP evalúa las vía extrínseca (factor VII) y la vía común (V, X fibrinógeno o la actividad de la trombina) y se verá prolongado cuando estén alterados los niveles plasmáticos de los factores mencionados (Gentry & Downie, 2004). No se ve afectado por alteraciones plaquetarias o de la vía intrínseca. Se tomará entonces como TP el tiempo transcurrido desde que se agregan los activadores a la muestra hasta que se observa las primeras hebras de fibrina en la misma. Es así que pacientes con deficiencia o disfunción de dichos factores, CID, enfermedad hepática, anticoagulantes circulantes (heparina), hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia puede presentar un TP prolongado (Herring & McMichael; 2012). El resultado normal va de 4,76 - 8,23 segundos (cuadro VI).

4.7.2.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

Para esta reacción al plasma citratado se le agregan fosfolípidos, calcio y un iniciador de los factores de contacto como ácido elágico o sílica, sustancias activadoras del XII, que sumado a la adición de fosfolípidos dan inicio a la formación de fibrina. Esta prueba es utilizada para evaluar la funcionalidad de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII) y común (fibrinógeno, protrombina, V, X, HMWK y precalicreína) y no se verá afectada por defectos de la hemostasia primaria. El APPT se verá prolongado, cuando se presenten alteraciones en los factores mencionados (Gentry & Downie, 2004; Herring & Mc Michael, 2012). El APTT será considerado como el tiempo transcurrido desde la adición de Ca^{++} hasta la aparición de hebras de fibrina (Herring & Mc Michael; 2012). El resultado normal va de 8,63 - 15,23 segundos; sin embargo, es importante conocer los valores de referencia de cada laboratorio (cuadro VI).

4.7.2.3 Fibrinógeno

Los defectos en el fibrinógeno pueden ser cualitativos (disfibrinogenemia) o cuantitativos (hipofibrinogenemia o hiperfibrinogenemia) y de origen congénito o adquirido. Los ensayos para la valoración del fibrinógeno pueden incluir, el ensayo de fibrinógeno derivado de TP, ensayos inmunológicos, ensayos de antígeno de fibrinógeno, el método gravimétrico y el método de Clauss. Este último es el más utilizado para determinar la concentración de fibrinógeno y consiste en un ensayo funcional basado en el tiempo que demora en formarse el coágulo de fibrina luego de la adición de un exceso de trombina (Herring & Mc Michael, 2012). El resultado normal va de 150 – 300 mg/dl (cuadro VI).

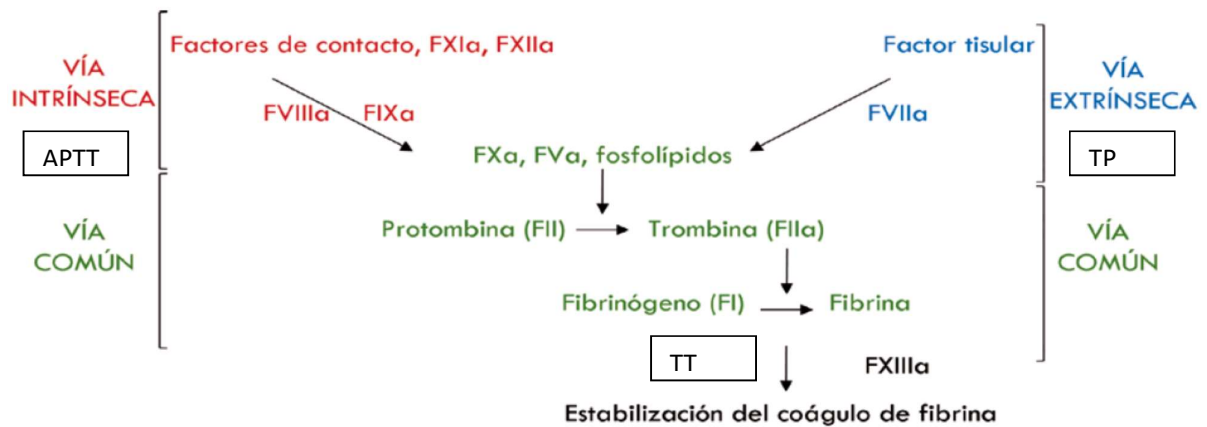


Figura 5. Representación esquemática del modelo clásico de la coagulación. La vía intrínseca (en rojo), se evalúa mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). Esta vía se inicia al contacto con el vidrio: se activa el factor XII, que junto con sus cofactores, cininógeno de alto peso molecular y calicreína (los factores de contacto), activan el factor XI, activando de forma sucesiva al resto de los factores. La vía extrínseca (en azul), se evalúa por el tiempo de protrombina (TP). El proceso se inicia al añadir al plasma la “tromboplastina tisular” (equivalente del factor tisular FT) que, a su vez, activa el factor VII, que activa al factor X, llegando a la vía común (en verde), donde confluyen las 2 vías descritas. El tiempo de trombina (TT), evalúa el paso final de la vía común, la conversión de fibrinógeno en fibrina, tras la adición de trombina exógena. La fibrina se retícula mediante la acción del factor XIII, lo que hace que el coágulo de fibrina final sea insoluble. Esta última función no es probada por el TP, APTT o TT. (Tomado de Panizo & Páramo, 2021).

5. CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA

En perros, la enfermedad renal crónica (ERC), es la principal afección renal siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en animales de compañía. Se ha estimado que la prevalencia de ERC es 0.5-1.0% en perros y 1.0-3.0% en gatos, pero aumenta con la edad (Grauer, s.f.). Se caracteriza por la pérdida de la capacidad excretora y concentradora del riñón, lo que conlleva a filtración reducida, pérdida glomerular y consecuente pérdida de sustancias plasmáticas que deben ser retenidas, y aumento de sustancias normalmente eliminadas, destacándose la urea principalmente (Polzin, 2011; Grauer s.f.).

Debido a las grandes variaciones que puede haber en el diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de esta patología según su grado de avance, es que la IRIS desarrolló la estadificación de la enfermedad renal crónica. Se clasificaron cuatro estadios diferentes en base a las concentraciones séricas de creatinina. Esta estadificación, facilita la atención clínica de los pacientes en lo referente a un mejor diagnóstico y tratamiento según la etapa en la que se encuentre (Polzin, 2011).

Se ha estudiado que la insuficiencia renal esta clínicamente asociada con una tendencia al sangrado (Sohal et al., 2006). El mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, en pacientes con uremia elevada, puede ser debido a una serie de factores que incluyen: diátesis hemorrágica, afecciones comórbidas que predisponen al sangrado (como hipertensión y enfermedad vascular aterosclerótica), y al uso de medicamentos que afectan la hemostasia (agentes antiplaquetarios y anticoagulantes, que afectan la función hemostática), generando de esta forma que la etiología pueda ser multifactorial (Sohal et al., 2006).

Mediante esta tesis buscamos profundizar en el conocimiento de la insuficiencia renal crónica y sus diferentes estadios, con énfasis en las alteraciones que esta patología causa sobre el hemograma y parámetros de la crisis sanguínea.

6. HIPÓTESIS

La insuficiencia renal crónica en el perro afecta los parámetros utilizados en la valoración del perfil hemostático en caninos (TP, APTT, Fibrinógeno y plaquetas). Estos parámetros están más afectados en los pacientes con estadios más avanzados de la Insuficiencia renal crónica (moderada a severamente azotémicos) que en los estadios iniciales (No azotémicos y levemente azotémicos).

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Aportar conocimiento sobre los parámetros utilizados en la valoración de la hemostasia en caninos y cómo estos se modifican en la insuficiencia renal crónica.

7.2. Objetivos específicos

- Estadificar animales con insuficiencia renal crónica acorde a las concentraciones de creatinina tomando como referencia la IRIS y reportar las manifestaciones clínicas encontradas.
- Determinar el hemograma completo en animales con insuficiencia renal crónica y clínicamente sanos.
- Determinar los parámetros hemostáticos, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), recuento plaquetario (PLT) y concentración de fibrinógeno, así como del tiempo de sangrado en mucosa, en perros con insuficiencia renal crónica y animales clínicamente sanos.
- Evaluar el comportamiento de los parámetros hemostáticos, hematológicos y bioquímicos acorde a la gravedad de la IRC.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos y en la clínica del Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria (Udelar). El mismo se llevó a cabo en el período comprendido entre Julio de 2019 y Julio 2021. Los procedimientos que involucraron animales contaron con el consentimiento de sus propietarios y se realizaron bajo la supervisión de los responsables de este proyecto.

8.1. Animales

Se incluyeron en este estudio, caninos adultos (mayores a un año de edad), diagnosticados previamente con insuficiencia renal crónica, provenientes del Hospital de la Facultad de Veterinaria y clínicas particulares, así como animales sanos provenientes de un propietario particular y del Regimiento de Artillería número 5 del ejército.

Con estos caninos se conformaron 2 grupos de animales, un grupo (n=14) formado por caninos con diagnóstico confirmado de insuficiencia renal crónica (IRC), y un segundo grupo (n=9) formado por caninos clínicamente sanos. Estos últimos oficiaron como grupo control (GC), y los valores obtenidos se compararon con la bibliografía internacional y los rangos de referencia de la Oregon State University (OSU, 2019) (Anexo 1a y 1b), utilizados por el Laboratorio de Análisis de Clínicos de la Facultad de Veterinaria.

8.1.1 Criterios de inclusión y anamnesis

Dentro del grupo control, los animales que se incluyeron estaban clínicamente sanos, por lo que no presentaban ninguna alteración ni sintomatología clínica relacionada con la patología estudiada en este trabajo, ni a ninguna otra. Se detalla la información correspondiente a los animales sanos en el cuadro VII.

Cuadro VII. Animales incluidos en el grupo control

Animal	Raza	Sexo	Edad
Hurco	Ovejero Aleman	M	7
Diana	Ovejero Aleman	H	15
Ambar	Ovejero Aleman	H	4
Patrick	Ovejero Aleman	M	5
Bastian	Ovejero Aleman	M	8
Abdom	Ovejero Aleman	M	1
Keila	Ovejero Aleman	H	4
Albina	Ovejero Aleman	H	9
Syra	Ovejero Aleman	H	12

M = machos; H = hembras

En el grupo IRC se incluyeron pacientes sin predilección de sexo, raza o edad, y con diagnóstico confirmado previamente de insuficiencia renal crónica, con

evolución superior a los 15 días (perfil renal con valores de urea sérica $\geq 64,3$ mg/dl y creatinina $\geq 1,4$ mg/dl, de acuerdo a los criterios de IRIS), análisis clínico y en algunos casos ecográficos. En el cuadro VIII se detallan la raza, edad, género y fecha de diagnóstico de la IRC con las concentraciones de creatinina y urea correspondientes a dicha fecha y el tratamiento al que fue sometido el animal.

Cuadro VIII. Animales del grupo IRC al cumplir los criterios de inclusión

Animal	Raza	Sexo	Edad (años)	Urea (mg/dl)	Crea (mg/dl)	Fecha	Tratamiento
Iara	Labrador	H	9	-	-	-	1
Athina*	Labrador	H	8	72	2,1	21/10/20	1
Negrita*	Cruza	H	16	65	1,9	29/11/17	1
Timbo	Fox Terrier	M	14	84	2,4	2/3/20	1
Jana	Cruza	H	10	474	7,1	10/9/20	1 - 2 - 3
Dona*	Schnauzer mini	H	2	191	5,1	20/4/20	1
Moro*	Daschund	M	9	458	13,2	14/12/20	1 - 2 - 3
Kami*	Cruza	H	16	59	1,5	23/4/19	1
Bombo*	Labrador	M	13	120	2,2	14/4/21	- 4
Zach*	Pit Bull	M	3	329	7,7	23/3/21	1 - 7 - 8
Lucky*	Beagle	M	15	88	2,2	17/3/21	1 - 2 - 4
Doris*	Caniche	H	17	218	2,9	22/6/21	1 - 2- 5
Hannah	Cruza	H	9	-	-	-	1
Lagoa*	Fila	H	2	86	1,6	29/5/19	1 - 6

*M = machos; H = hembras; 1 Dieta renal; 2 Azodyl; 3 fluido terapia; 4 Ranitidina; 5 Eritropoyetina; 6 Alopurinol; 7 Epakitín; 8 Lactulon; *Estos animales presentaban también análisis ecográficos previos donde se evidenciaba el deterioro renal.*

8.2 Diseño experimental

Se evaluó clínicamente a los animales para determinar su estado general a través de un examen objetivo general completo, así como el respectivo examen particular del aparato urinario en el caso de los animales con IRC. A su vez se evaluó y registró toda la sintomatología que los animales presentaban al momento de la consulta. En la anamnesis, se incluyó específicamente información respecto si los animales presentaban sintomatología relacionada con problemas de la coagulación.

Luego de la revisión se realizó el test de sangrado en mucosa, mediante un corte de 0,5 cm con aguja 21 G en la mucosa del labio superior; la sangre se secó con un papel de filtro por debajo de la incisión para no interferir con la hemostasia primaria. El tiempo de sangrado estuvo determinado por el tiempo transcurrido entre la incisión de la mucosa y el cese del sangrado.

De cada paciente incluido en el estudio se obtuvieron muestras de sangre por venopunción de la vena cefálica con aguja 21G, en tubos con citrato para el estudio de la crisis sanguínea, y tubos con EDTA para el hemograma. Otra submuestra de sangre se colocó en tubos sin anticoagulante para realizar la valoración del fósforo sérico y el perfil renal. Las muestras obtenidas se procesaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, Udelar. Las muestras para la evaluación de crisis fueron las primeras en colocarse en los tubos citratados, para evitar el comienzo de la coagulación, luego se procedió a llenar el tubo con EDTA y por último el tubo sin anticoagulante.

Con ayuda de los propietarios se recolectó la primer orina de la mañana de todos los pacientes con insuficiencia renal crónica. La misma se remitió al laboratorio de Análisis Clínicos junto con las muestras de sangre.

8.3 Determinación de las variables hemostáticas, hematológicas, bioquímicas y urinarias

Las muestras de sangre para evaluar la crisis fueron centrifugadas por 10 minutos a 4000g, a temperatura ambiente obteniendo plasma citratado, el cual fue colocado en tubos eppendorf y freezeado hasta el momento de su análisis. En este plasma citratado se determinó el tiempo de protrombina (TP) utilizando Soluplastin (Tromboplastina cálcica), APTT (APTT estellágico) y Fibrinógeno (método funcional de Clauss). Las muestras para crisis sanguínea se procesaron en un equipo automatizado COR50 (Wiener Lab, Rosario, Argentina). Para la calibración de las técnicas de fibrinógeno y tiempo de protrombina se utilizaron calibradores y controles (normal y patológico) de la empresa Wiener Lab, Rosario, Argentina.

Los tubos con anticoagulantes EDTA para evaluación del hemograma se analizaron en el contador hematológico (Mythic 18 Vet Hematology Analyser, Orphée). Paralelamente se realizó un frotis sanguíneo, el cual se coloreó con la técnica de May Grunwald – Giemsa, para el recuento diferencial de los leucocitos, valoración de la morfología celular, así como la valoración de la línea roja y confirmación del conteo plaquetario realizado por el equipo automatizado. Para la calibración de la técnica se utilizaron calibradores (Myt-CAL Vet) y controles (Myt-3D Vet) del laboratorio Orphée, correspondientes a dicho equipo.

Las muestras de sangre para el estudio de la bioquímica sérica fueron centrifugadas por 10 minutos a 4000g, a temperatura ambiente. Luego el sobrenadante (suero), fue alicuotado en tubos Eppendorf y almacenados a – 20° C. Para la determinación de la bioquímica sérica (creatininemia, uremia, así como la

proteinuria en orina), se utilizaron reactivos de Wiener lab group en un equipo automatizado CB350i Wiener Lab, Rosario, Argentina. Para la calibración de las técnicas se utilizaron calibradores (Aplus) y controles (Standatrol S-E 2 niveles) para bioquímica sérica (normal y patológico) de la empresa Wiener Lab, Rosario, Argentina. Para proteinuria se utilizó control (Proti U/LCR) y calibrador (Proti U/LCR) de la empresa Wiener Lab, Rosario, Argentina. Los coeficientes de variación intraensayo para los controles comerciales para ambos metabolitos fueron menor al 10%.



Figura 6. Equipos de laboratorio utilizados: Mythic 18vet utilizado para hemograma; CB350i utilizado para bioquímica sérica y fosforo, así como proteinuria en orina; COR50 para el estudio de las variables hemostáticas, TP, APTT y fibrinógeno.

La orina se procesó en el Laboratorio de Análisis clínicos donde se procedió a realizar la determinación de la densidad urinaria mediante el refractómetro clínico manual y la cuantificación de la proteinuria en un espectrofotómetro CB350i.

8.4 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron con el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System). Se verificó la normalidad de los datos por el procedimiento Univariate de dicho paquete estadístico y se realizaron transformaciones logarítmicas en aquellos casos donde los datos no fueran normales.

Las variables se analizaron por el procedimiento mixto incluyendo en el modelo como efecto fijo el grupo (sano e insuficiencia renal crónica); la edad y sexo se utilizaron como covariables.

Para analizar los efectos del estadio de la enfermedad sobre las variables de respuesta, se agruparon los estadios iniciales 1 y 2 (No azotémicos y levemente azotémicos) y los estadios más avanzados de la insuficiencia renal crónica (3, y 4 moderada a severamente azotémicos), utilizando los mismos test estadísticos (excluyendo los animales controles).

Se realizó un estudio de correlación de Pearson entre las variables de creatinina/urea y los distintos parámetros de la crisis sanguínea, eritrograma y leucograma, para los perros con IRC.

Se reportan las medias y los errores estándares. Valores de $P < 0.05$ se consideraron significativos y valores entre 0.05 y 0.1 se consideraron tendencia.

9. RESULTADOS

Las edades de los perros del grupo control oscilaron entre 1 y 15 años, con una media de edad de $7,2 \pm 4,3$ años, mientras que para el grupo IRC fueron de 2 a 17 años con una media de edad de $10,2 \pm 5,2$ años, no habiendo diferencias entre los grupos.

9.1 Estadificación y sintomatología clínica

De acuerdo a los criterios de clasificación de la IRIS, acorde a los niveles de creatinina en sangre, se pudo observar que los animales del grupo IRC se encontraban en distintos estadios (cuadro IX).

Cuadro IX. Animales del grupo IRC clasificados según estadio de la insuficiencia renal crónica

Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
(Creatinina $\leq 1,4$ mg/dl)	(Creatinina $>1,4$ - $<2,7$ mg/dl)	(Creatinina $\geq 2,7$ <5 mg/dl)	(Creatinina ≥ 5 mg/dl)
Iara 1,2 mg/dl*	Athina 1,9 mg/dl	Doris 3,2 mg/dl	Jana 7,4 mg/dl
Hanna 0,8 mg/dl*	Negrita 1,6 mg/dl	Bombo 2,7 mg/dl	Moro 16,9 mg/dl
Timbo 1,4 mg/dl	Dona 1,6 mg/dl		Zach 9,4 mg/dl
Kami 1,4 mg/dl	Lucky 1,8 mg/dl		
	Lagoa 2.1 mg/dl		

Modificado de IRIS Staging of CKD. *al momento de tomar las muestras para nuestro estudio se encontraban con valores normales debido a sus tratamientos.

Del punto de vista clínico los caninos del grupo IRC presentaron sintomatología asociada al cuadro de insuficiencia renal, los mismos se detallan en el Cuadro X mientras que varios de los caninos se encontraba en buen estado y con su patología controlada mediante alimento de prescripción para enfermedad renal o por tratamiento médico. Solo dos de los pacientes (estadio 4, Moro y Jana), presentaron síntomas asociados a alteraciones en la crisis sanguínea, mostrando hematoquecia uno de los perros, mientras que el otro canino presentó petequias.

Los datos individuales de cada canino de ambos grupos (GC e IRC) para todas las variables determinadas en este estudio se presentan en Anexo 2.

Cuadro X. Sintomatología presente en 14 caninos con IRC acorde al estadio evolutivo de la enfermedad

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
	NA (n=4)	LA (n=5)	MA (n=2)	SA (n=3)
Sensorio deprimido	-	-	-	3
Poliuria-polidipsia	-	2	1	3
Vómitos aislados	-	1	2	2
Anorexia	-	-	-	2
Pérdida de peso	-	-	1	1
Hematoquecia	-	-	-	1
Petequias	-	-	-	1
Úlceras mucosa oral	-	-	1	-
Lesiones en piel	-	-	-	1
Pelaje hirsuto	-	1	-	2
Aliento urémico	-	-	-	1
Mucosas anémicas	-	-	1	3

NA (no azotémico), LA (levemente azotémico), MA (moderadamente azotémico), SA (severamente azotémico). (-) animales sin esta sintomatología.

9.2 Determinaciones de laboratorio en animales sanos y con insuficiencia renal crónica

9.2.1 PERFIL RENAL

Al comparar el perfil renal del grupo IRC con el GC, las concentraciones séricas de urea y creatinina tendieron a diferir entre grupos ($p = 0,06$ y $p = 0,058$ respectivamente). En el grupo IRC los valores estuvieron por encima del valor de referencia, para ambas variables, mientras que para el GC estuvieron dentro del rango para la especie canina.

Cuadro XI: Media $\pm$ error estándar y valor de p para variables del perfil renal en perros con IRC (n=14) y perros sanos utilizados como control (n=10)

	IRC	GC	VR	p
Urea (mg/dl)	210,51 $\pm$ 56,17	35,49 $\pm$ 68,46	21,42 - 64,28	0,06
Creatinina (mg/dl)	4,17 $\pm$ 0,93	1,19 $\pm$ 1,13	1,0 - 2,0	0,058

IRC= Insuficiencia renal crónica; GC= Grupo control; VR= Valores de referencia.

9.2.2 ERITROGRAMA

No se encontraron diferencias entre grupos en el recuento de eritrocitos, valor del hematocrito y prueba de amplitud de distribución eritrocitaria. La concentración de Hb, Hb corpuscular media y concentración de Hb corpuscular media fueron menores en el grupo IRC que en los animales control, ($p = 0,022$, $p = 0,0001$ y $p = 0,0001$, respectivamente), y una tendencia a un mayor MCV en los perros con IRC; (Cuadro XII).

Cuadro XII. Parámetros referidos al eritrograma expresados en media $\pm$ error estándar en caninos con insuficiencia renal crónica (IRC) y caninos sanos (GC)

	IRC	GC	VR	p
Eritrocitos (mill/μl)	6,09 $\pm$ 0,39	6,9 $\pm$ 0,47	5,5-8,5	NS
Hb (g/dl)	13,39 $\pm$ 0,8 ^a	16,9 $\pm$ 1,0 ^b	12-18	0,022
Htc (%)	37,2 $\pm$ 2,2	39,95 $\pm$ 2,7	37-55	NS
MCV (fl)	61,6 $\pm$ 1,3	57,6 $\pm$ 1,6	60-77	0,08
MCH (pg)	21,9 $\pm$ 0,2 ^a	24,2 $\pm$ 0,2 ^b	19,5-24,5	0,0001
MCHC (g/dl)	35,7 $\pm$ 0,7 ^a	42,1 $\pm$ 0,8 ^b	33-36	0,0001
RDW-CV (%)	17,1 $\pm$ 0,4	16,5 $\pm$ 0,5	10,6-14,3	NS

a vs b = $p < 0.05$; NS = no significativo; 0,05 < $p < 0,1$ = tendencia; IRC = insuficiencia renal crónica; GC = grupo control; VR = valores de referencia.

Si bien no se observó diferencia entre grupos a nivel de los eritrocitos, se presentó anemia, en 4 pacientes con insuficiencia renal crónica, dentro de los estadios más avanzados, acompañada de menores concentraciones de Hb.

9.2.3 LEUCOGRAMA

Como se resume en el Cuadro XIII, en el leucograma, no se observó ninguna diferencia significativa a nivel de los distintos tipos celulares.

Cuadro XIII. Parámetros referidos al leucograma expresados en media $\pm$ error estándar en caninos con insuficiencia renal crónica (IRC) y caninos sanos (GC)

	IRC	GC	VR	P
Leucocitos (/mm³)	11166 $\pm$ 1359,2	14494 $\pm$ 1556,3	6000 17000	NS
Linfocitos (/mm³)	2405,1 $\pm$ 451,2	2864,6 $\pm$ 549,6	1000 4800	NS
Neutrófilos (/mm³)	7357,5 $\pm$ 991,08	9902,8 $\pm$ 1126,7	3000 11400	NS
Monocitos (/μl)	380,09 $\pm$ 89,5 ^a	665,45 $\pm$ 109,1 ^b	150 1350	NS
Eosinófilos (/μl)	662,4 $\pm$ 190,5	1011,9 $\pm$ 232,2	100 750	NS

a vs b = $p < 0.05$; NS = no significativo; IRC = insuficiencia renal crónica; GC = grupo control; VR = valores de referencia obtenidos de Oregon State University (OSU, 2019).

Individualmente se pudo observar, dentro del grupo IRC, pacientes con valores alterados, destacándose principalmente los monocitos, donde 5 individuos presentaron valores por debajo y 3 por encima de los rangos de referencia. Se pudo observar también neutrofilia en 3 casos, 2 perros con leucopenia y 2 con leucocitosis.

9.2.4 PARÁMETROS HEMOSTÁTICOS

El TP fue menor en el grupo IRC respecto al GC ($P=0.04$). La concentración de fibrinógeno fue aproximadamente 3 veces mayor en el IRC que en el grupo control. El resto de las variables hemostáticas no presentaron diferencias. En el Cuadro XIV se resumen los parámetros de TP, APPT, fibrinógeno y recuento de plaquetas para ambos grupos.

Cuadro XIV. Medias y error estándar de TP, APPT, Fibrinógeno y plaquetas en caninos sanos y con insuficiencia renal crónica

	IRC	GC	VR	P
TP (seg)	5,74 ± 0,12 ^a (5,4 – 6,5)	6,14 ± 0,13 ^b (5,4-7)	4,76 - 8,23	0,04
APTT (Seg)	24,71 ± 6,49 (13,0 - 20,6)	13,9 ± 7,2 (13,1 - 15,8)	8,63 - 15,23	0,06
Fibrinógeno (mg/dl)	498,53 ± 97,13 ^a (146 - 1497)	185,32 ± 108,73 ^b (121 - 360)	150 - 300	0,04
Plaquetas (10 ³ /μL)	442028 ± 49311 (77000 - 937000)	333928 ± 60100 (75000- 424000)	200000 - 900000	NS

a vs b = $p < 0.05$; Valores máximos y mínimos registrados para cada variable entre paréntesis; NS = valores no significativos; IRC = insuficiencia renal crónica; GC = Grupo control; VR = valores de referencia obtenidos de Oregon State University (OSU, 2019).

Si bien el TP fue inferior en el grupo IRC, la media en ambos grupos estuvo dentro de los rangos fisiológicos de referencia para dicho parámetro. Dos de los 14 animales del grupo IRC mostraron un número de plaquetas, por debajo del rango normal y un perro valores por encima. En el APPT a pesar de no encontrarse diferencias significativas entre grupos, se observó una tendencia de las medias a diferir, siendo que 9 individuos del grupo IRC presentaron valores por encima del rango fisiológico (valor máximo registrado de 20,6). Uno de éstos pacientes presentó un APPT tan prolongado que el sistema no pudo medir el tiempo al procesar la muestra (alarma SAT). Para el fibrinógeno los valores estuvieron por encima del límite superior de referencia en 7 de 14 individuos, registrándose los valores más altos en los estadios más avanzados de la IRC.

Con respecto al TSM, los valores en ambos grupos estuvieron dentro del rango de referencia, no encontrándose diferencias significativas en las medias reportadas entre el GC y el IRC para este parámetro ($1,6 \pm 0,19$ y $1,9 \pm 0,16$ minutos, respectivamente; $p = 0,25$).

9.3 Determinaciones de laboratorio en animales con insuficiencia renal crónica No/Levemente azotémicos vs Moderadamente/Severamente azotémicos

Una vez establecido a que estadios pertenecía cada animal del grupo IRC, se procedió a comparar las distintas variables estudiadas.

Cuadro XV. Variables hemostáticas, renales y del hemograma expresadas en media $\pm$ error estándar para los estadios más leves y más avanzados de la IRC

	IRC 1 - 2	IRC 3 - 4	p
Urea	$53,6 \pm 96,9a$	$433,2 \pm 106,2b$	0,026
Creatinina	$1,5 \pm 1,5a$	$7,9 \pm 1,7b$	0,023
TSM	$1,4 \pm 0,1a$	$2,6 \pm 0,2b$	0,0012
TP	$5,8 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,1$	NS
APTT	$15,5 \pm 10$	34 ± 11	NS
Fibrinógeno	$283,7 \pm 127,3a$	$737,6 \pm 140,6b$	0,04
Plaquetas	437778 ± 76034	433400 ± 102011	NS
Eritrocitos	$7,1 \pm 0,3a$	$4,3 \pm 0,4b$	0,0007
Hb	$15,6 \pm 0,7a$	$9,5 \pm 0,9b$	0,0006
Htc	$43 \pm 2,1a$	$27,7 \pm 2,9b$	0,0021
MCV	$59,5 \pm 1,7$	$65,2 \pm 2,3$	0,08
MCH	$21,7 \pm 0,3$	$22,2 \pm 0,5$	NS
MCHC	$36,5 \pm 0,8$	$34,2 \pm 1,1$	NS
RDW-CV	$16,5 \pm 0,8$	$18,3 \pm 0,9$	NS
Leucocitos	10498 ± 2110	$13028 \pm 2340,8$	NS
Linfocitos	$2795,2 \pm 494,8$	$1801,40 \pm 646,5$	NS
Neutrófilos	$6267,8 \pm 1476,5$	$9475,0 \pm 1635,8$	NS
Monocitos	$380 \pm 108,6$	$429,8 \pm 145,7$	NS
Eosinófilos	$913,7 \pm 337,8$	$485,8 \pm 375,7$	NS

a vs b = $p < 0,05$; NS = valores no significativos; IRC 1 - 2 = insuficiencia renal crónica estadio 1 y 2; IRC 3 - 4 = insuficiencia renal crónica estadio 3 y 4.

Las concentraciones de urea y creatinina fueron más altas en los estadios avanzados de la enfermedad. Los estadios 3 y 4 también presentaron un mayor TSM y concentraciones de fibrinógeno, no observándose diferencias significativas a nivel del TP, APTT y plaquetas. Dentro de la línea roja se registraron menores concentraciones de eritrocitos y hemoglobina, así como un menor hematocrito y una tendencia a un mayor MCV en los animales en estadio avanzado, lo cual coincide con los signos de anemia observados a nivel clínico.

9.4 Asociación entre variables

Se encontró una correlación positiva y alta del TSM con urea y creatinina. No se encontraron otras correlaciones significativas.

Cuadro XVI. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a TP, APTT, Fibrinógeno y Plaquetas en caninos con IRC (n=14)

	TSM	TP	APTT	Fibrinógeno	Plaquetas
Creatinina	0.76	-0,07	0,29	0,41	0,35
P	0.0014**	NS	NS	NS	NS
Urea	0.61	-0,19	0,15	0,45	-0,014
p	0.018*	NS	NS	NS	NS

Test de t. NS (no significativo); $p \leq 0,05^$; $p \leq 0,01^{**}$*

A nivel de la línea roja, se puede destacar una correlación negativa importante entre los niveles de creatinina y las variables de eritrocitos, Hb y hematocrito (Cuadro XVII).

Cuadro XVII. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a las variables del eritrograma en caninos con IRC (n=14)

	Eritrocitos	Hb	Htc	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV
Creatinina	-0,58	-0,56	-0,58	0,01	0,06	0,005	0,34
p	0,02*	0,03*	0,02*	NS	NS	NS	NS
Urea	-0,41	-0,39	-0,38	0,11	0,12	-0,08	0,21
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Test de t. NS (no significativo); $p \leq 0,05^$; $p \leq 0,01^{**}$*

A nivel del leucograma no se observó ninguna correlación significativa con los niveles de urea y creatinina (cuadro XVIII).

Cuadro XVIII. Coeficiente de correlación de Pearson de las variables creatinina y urea con respecto a las variables del eritrograma en caninos con IRC (n=14)

	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos	Monocitos	Eosinófilos
Creatinina	0,19	-0,40	0,34	0,05	0,15
p	NS	NS	NS	NS	NS
Urea	-0,11	-0,47	0,04	-0,13	-0,08
p	NS	NS	NS	NS	NS

Test de t. NS (no significativo); $p \leq 0,05^$; $p \leq 0,01^{**}$*

10. DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento este es el primer trabajo que aborda el funcionamiento del sistema hemostático canino en el país y como se ve afectado por la insuficiencia renal crónica, patología de frecuente aparición en la clínica de pequeños animales.

En relación a los síntomas clínicos los pacientes comprendidos dentro del grupo IRC y con niveles más altos de azotemia (estadio 3 y 4) presentaron mayor variedad de síntomas. En nuestro estudio solo dos individuos (pertenecientes al estadio 4), presentaron síntomas asociados a problemas de crisis, uno de ellos manifestó hematoquecia, y otro presencia de petequias a nivel de piel. Por otro lado, los animales que se encontraban dentro del estadio 1 de la IRC fueron asintomáticos y dentro del estadio 2 la sintomatología fue poca o nula, siendo la poliuria-polidipsia el signo principal. Lo observado clínicamente coincide con lo establecido por la IRIS (2019b), donde pacientes en estadio iniciales presentan nula o escasa sintomatología (pudiendo presentar poliuria-polidipsia), y pacientes en estadio 3 en adelante muestran mayor sintomatología (Segev, 2018). En dichas etapas finales es común la aparición de complicaciones gastrointestinales, entre las que se observan apetito reducido, náuseas, vómitos, estomatitis urémica y halitosis, hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica (Polzin, 2011). Así mismo Pedraza-Castillo (2012), observó presencia de sangre oculta en materia fecal en caninos con IRC en estadios 2, 3 y 4, siendo indicativo de sangrado gastrointestinal. Bartges (2012) reporta que muchos pacientes con IRC muestran síntomas de la enfermedad a nivel clínico, y a nivel bioquímico (azotemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia); además de anemia no regenerativa, dislipemia, hipoalbuminemia e infección del tracto urinario.

En lo referente al eritrograma, no observamos diferencias en el recuento total de eritrocitos entre el grupo IRC y el GC, observando menores concentraciones de hemoglobina, MCH y MCHC en el grupo IRC en relación al GC. Un 29 % de los caninos del grupo IRC presentaron anemia. Estas diferencias se acentuaron al comparar los animales en etapas tempranas de la enfermedad (estadio 1 y 2), con los animales en estadios avanzados (3 y 4), donde sí se apreciaron diferencias significativas a nivel de la cantidad de eritrocitos, hematocrito y nuevamente en la concentración de hemoglobina. En concordancia a lo observado en nuestro trabajo se ha reportado que es frecuente en pacientes con IRC observar anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa, principalmente en perros y gatos en estadio 3 y/o 4. La causa de dicha anemia es multifactorial e incluye disminución de la producción de eritropoyetina por parte del riñón, disminución de la vida útil de los eritrocitos y desequilibrios nutricionales debido a la hiporexia/anorexia y pérdida de sangre debido a gastroenteritis urémica (Polzin, 2011; Bartges, 2012). Adicionalmente esta anemia contribuye de manera importante a la falla de las plaquetas, ya que las células rojas mejoran la función de las plaquetas al liberar ADP, al inactivar la PGI_2 (prostaciclina vascular), y al alterar factores que favorecen

la interacción de las plaquetas con la pared vascular (Casserly & Dember, 2003). En humanos sometidos a diálisis se ha visto un hematocrito más bajo, dándose una anemia normocítica, normocrómica y sin evidencias de regeneración. La disminución del hematocrito presenta una fuerte correlación con el aumento del tiempo de sangrado (Fernández, et al., 1985). Se ha estudiado también que a medida que la capacidad de filtración y funcionalidad del riñón decae, se incrementa el porcentaje de pacientes con anemia. Esta anemia se acompaña con baja hemoglobina, situación que se ve agravada a medida que avanzan los estadios de la insuficiencia renal determinados por la concentración de creatinina (McClellan, et al., 2004). Estos resultados son consistentes con nuestro estudio, ya que en los pacientes con creatinina aumentada se pudo observar una disminución en los niveles de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina. Los estudios realizados por Gonçalves et al. (2020), mostraron que en caninos con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 3 y 4), presentaban diferencias de hematocrito y hemoglobina al compararlos con individuos sanos. En humanos con enfermedad renal terminal se ha constatado también que el número de eritrocitos, hematocrito y la hemoglobina son significativamente menores que en pacientes sanos (Gäckler, et al., 2019). Es relevante destacar las funciones adicionales de la Hb, como la eliminación del óxido nítrico; ya que una disminución de la Hb se asociaría con una mayor actividad del óxido nítrico que promovería la inhibición plaquetaria (agregación) y la vasodilatación (Sohal et al., 2006).

Con respecto a la línea blanca, en nuestro estudio no encontramos alteraciones significativas de ninguno de los grupos celulares que lo componen; ya sea al comparar GC con IRC o al comparar estadios iniciales con estadios avanzados de la enfermedad. Esto difiere con lo reportado por Kralova et al. (2010), donde en perros en varias etapas de la IRC, se ha observado linfopenia acompañando la progresión de los signos clínicos, detectándose una disminución en todos los subconjuntos de leucocitos, y funciones inmunológicas deterioradas. En contraposición Gonçalves et al. (2020), reportaron que perros con IRC en estadio 3 y 4 tuvieron un recuento de leucocitos más alto en comparación con animales sanos, pero encontrándose ambos grupos dentro de los valores de referencia. Si bien el recuento elevado de glóbulos blancos es un predictor de la progresión de la enfermedad renal crónica en humanos, pacientes de edad avanzada suelen no mostrar esta elevación como respuesta a diversas enfermedades. Sin embargo, un recuento de leucocitos bajo en pacientes mayores de 60 años asociado a la ERC (estadios G2-G5 pre diálisis), tienen un peor pronóstico (Arai, et al., 2017). En pacientes humanos con ERC, Agarwal y Ligth (2011), observaron un mayor recuento de leucocitos, granulocitos y eosinófilos, así como menor cantidad de linfocitos, aunque con el tiempo los eosinófilos disminuyeron y los monocitos aumentaron. Así mismo reportaron que los registros más elevados de granulocitos y monocitos se asociaron con la progresión a enfermedad renal terminal y la muerte, siendo de importancia pronóstica. La tasa de progresión de ERC a enfermedad renal en etapa terminal ha demostrado ser

mayor en pacientes con bajo recuento relativo de linfocitos que en pacientes con alto recuento de los mismos (Kim y Kim, 2014). En contraposición también se ha reportado que pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, o pacientes sometidos a hemodiálisis, o diálisis peritoneal no presentaron diferencias significativas en el recuento leucocitarios en comparación al grupo control sano (Gäckler et al., 2019).

A nivel de los monocitos observamos en nuestro estudio que 5 animales presentaron valores por debajo de lo normal a pesar de no encontrar diferencia significativa entre la media de ambos grupos, siendo más baja para los individuos con IRC. Esto difiere con lo observado en humanos, donde se ha descrito que una leve disminución de la función renal se asocia a un mayor recuento de monocitos, los cuales desempeñan un papel importante en la inflamación crónica. Este aumento se asocia positivamente a la elevación de la concentración de cistatina C (marcador de la función renal, aparentemente asociado a la inflamación), la cual es indicativa a su vez de riesgo cardiovascular (Evangelopoulos et al., 2012; Ganda et al., 2013). En humanos se reportó una relación lineal entre el recuento de monocitos y el desenlace de la enfermedad renal, en la que el riesgo de incidencia de esta es más alto con un mayor recuento de monocitos, así como su progresión a enfermedad renal terminal (Bowe et al., 2017).

En nuestro trabajo pudimos observar como los distintos parámetros de la crisis se veían alterados en pacientes con IRC, siendo dichas variaciones más marcadas en estadios graves de la enfermedad. Las variables más afectadas fueron los niveles de fibrinógeno, observándose un aumento en su concentración plasmática y una disminución en el TP. Dudley et al. (2017), reportaron que la concentración de fibrinógeno fue mayor en perros con IRC en estadio 3 y 4 (n = 11), respecto del grupo control (n = 10), si bien no encontraron diferencias en el TP. Por otro lado, Donahue et al. (2011), constataron concentraciones de fibrinógeno en perros con falla renal y perros con nefropatía perdedora de proteínas más altas y TP más cortos en los animales con NPP respecto los controles. Los resultados discordantes entre estudios en el TP pueden deberse a las metodologías de laboratorio empleadas, ya que estos trabajos utilizan instrumento de detección de coágulos mecánico automatizado y troboelastografía, evaluando la formación del coágulo al momento, analizando todo el proceso de su formación y características del coágulo.

Al comparar animales con IRC leve (1 y 2) vs los estadios más avanzados (3 y 4) no encontramos diferencias en el TP, si bien la concentración de fibrinógeno fue de aproximadamente casi tres veces más en los pacientes graves (estadio 4). En un trabajo de tesis realizado en Brasil con 39 caninos (Pedraza-Castillo, 2012), clasificados en controles y 3 estadios (2, 3 y 4) de la insuficiencia renal, no se observaron diferencias para los parámetros TP y concentración plasmática de fibrinógeno. Esta autora si reporta un mayor APTT en animales en el estadio 2 con

respecto a los animales del estadio 4, pero sin diferencia con los otros estadios o animales sanos (Pedraza-Castillo, 2012).

En humanos con enfermedad renal en etapa terminal se reportó un aumento del fibrinógeno Kotliarova et al. (2011), y tiempo de coagulación (Nunns et al. 2017). Por otro lado, Gäckler et al. (2019), al comparar pacientes en hemodiálisis, diálisis peritoneal, pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 (ERCE5), y pacientes sanos, no pudieron constatar diferencias significativas para TP y APTT en ningún grupo, y solo un aumento significativo del fibrinógeno en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Estos hallazgos son consistentes con trabajos tanto en caninos como en humanos, donde se reportan tendencia al sangrado secundario a alteraciones en la funcionalidad de las plaquetas, o alteraciones en la cascada de la coagulación, que pueden llevar a sangrado o trombopatías vinculados a la uremia y acúmulo de toxinas urémicas derivadas de proteínas (Brassard et al., 1994; Polzin, 2011; Lutz et al., 2013; Dudley et al., 2017). Dado que la uremia moderada a grave y la nefropatía pueden provocar alteraciones en la secreción plaquetaria de serotonina, ADP y en la producción de TXA₂, así como cambios en la dinámica del calcio citoplasmático que puede provocar una tendencia a eventos hemorrágicos (Sohal et al., 2006). La disfunción plaquetaria, en pacientes humanos con enfermedad renal avanzada, se da como resultado de anomalías plaquetarias intrínsecas y por la interacción deficiente entre las plaquetas y la pared de los vasos sanguíneos; una disminución en el contenido de ADP y serotonina en los gránulos de las plaquetas, así como un aumento en la liberación de ATP y aumento del cAMP (adenosin mono fosfato cíclico), causando disfunción plaquetaria al alterar la movilización del Ca. Ante el daño de la pared vascular, la respuesta plaquetaria normal será la activación, reclutamiento, adhesión y agregación plaquetaria, respuesta que es defectuosa en la insuficiencia renal, debido a este desequilibrio entre agonistas plaquetarios (ADP y serotonina), y su inhibidor (cAMP) (Kaw & Malhotra, 2006). Se ha demostrado, en humanos, que concentraciones elevadas en plasma de fragmentos de fibrinógeno circulantes pueden interferir con la hemostasia, esto debido a que se unen competitivamente al receptor de fibrinógeno glucoproteína (GP) IIb / IIIa en las plaquetas, lo que da como resultado una menor adhesión y menor potencial de agregación plaquetaria (Thekkedath et al., 2006).

A nivel de plaquetas no se observaron diferencias al comparar animales sanos con enfermos, ni al comparar los distintos estadios de ERC. De forma similar Donahue et al., (2011) no reportaron diferencias para este parámetro en perros con ERC y nefropatía perdedora de proteína respecto a los perros sanos. Estos resultados difieren en parte con lo observado por Pedraza-Castillo (2012), en perros en estadio 2, o con el aumento plaquetario registrado por Mc Bride et al. (2019), en caninos con insuficiencia renal aguda en estadio 3 al 5 (creatinina > 2,6 mg/dl). En contraposición, Dudley et al. (2017), observaron una tendencia a un menor conteo plaquetario en perros con IRC. Resultados similares son reportados en humanos

observándose una disminución significativa del recuento plaquetario en pacientes con enfermedad renal terminal (Kotliarova et al., 2011), o en individuos con ERCE5 (Gäckler et al. 2019). Estudios *ex vivo* en perros mostraron alteraciones en la agregación plaquetaria en presencia de uremia, lo que sugiere un carácter más funcional que cuantitativo de las alteraciones plaquetarias (Mischke & Schulze, 2004).

Con respecto al tiempo de sangrado en nuestro estudio no se constataron diferencias entre animales sanos y enfermos. Sin embargo, al realizar esta comparación entre animales en etapas tempranas de la IRC con animales en etapas avanzadas, si se evidencia un mayor TSM en los animales en estadio 3 y 4. En caninos con falla renal inducida, Brassard et al. (1994) observaron una fuerte correlación entre el aumento del TSM y el aumento de sustancias nitrogenadas en sangre. Esto mismo puede verse en perros con azotemia severa, donde el tiempo medio de este parámetro es significativamente superior (Jergens, et al., 1987). Se ha observado también prolongación del TSM en humanos con uremia (Gralnick et al., 1988), y en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis (Fernández et al., 1985). Coincidiendo con la gran correlación que se observó en nuestro trabajo, entre el aumento de los niveles de urea y la prolongación del TSM.

En concordancia a lo reportado por Pedraza-Castillo (2012), no encontramos ninguna correlación significativa entre los niveles de urea y creatinina con los parámetros hemostáticos de laboratorio (TP; APTT; fibrinógeno y plaquetas). Resultados similares son observados por Ventura et al. (2013), no encontrando correlación significativa entre los niveles de creatinina y urea y dichos parámetros, concluyendo además, en este caso, que no se pueden utilizar estos parámetros como valores predictivos del sangrado en perros azotémicos. Sin embargo, en nuestro estudio observamos una fuerte correlación de los niveles de urea y creatinina con la prueba del TSM realizada en la revisión clínica. Lo cual coincide con lo reportado por Ventura et al. (2013) observándose si una correlación significativa entre el TSM en caninos, con respecto al aumento de creatinina y urea.

11. CONCLUSIONES

Caninos con insuficiencia renal crónica presentan un menor tiempo de protrombina acompañado de un aumento en los niveles de fibrinógeno con respecto a los animales sanos estudiados. Si bien el tiempo de sangrado de mucosas no difirió entre el grupo sanos e insuficiencia renal crónica, si fue mayor en los estadios avanzados de la insuficiencia renal crónica, estando altamente correlacionado con las concentraciones de creatinina y urea. Las alteraciones más notorias de los parámetros de la crisis sanguínea se observaron en los pacientes en estadio avanzados de la IRC, consistente con los signos clínicos observados (hematoquecia y petequias).

La insuficiencia renal crónica se asoció a menores niveles de hemoglobina, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media, siendo menores a los observado en caninos clínicamente sanos. Estas variables y además el número de eritrocitos y hematocrito variaron acorde al estadio de la enfermedad. A nivel de la línea blanca no se observaron alteraciones a destacar en ninguno de los distintos tipos celulares al comparar ambos grupos (sanos vs IRC).

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Adams L. (2004), Chronic renal failure. En: Tilley L.P., Smith F.W.K., The 5 minutes veterinary consult, Ed. Williams & Wilkins 3rd ed. Baltimore, pp.1124-1125.
- 2) Agarwal R., Light R.P. (2011). Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 6(6): 1393-1399.
- 3) Arai Y., Kanda E., Iimori S., Naito S., Noda Y., Sasaki S., Sohara E., Okado T., Rai T., Uchida S. (2017). Low white blood cell count is independently associated with chronic kidney disease progression in the elderly: the CKD-ROUTE study. Clin Exp Nephrol 22(2): 291-298.
- 4) Badylak S.F., Dodds W.J., Van Vleet J.F. (1983). Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. Am J Vet Res 44(12): 2336-2340.
- 5) Baker D.C. (2012). Diagnosis of Disorders of Hemostasis. En: Thrall A.M., Weiser G., Allison R.W., Campbell T.W. Veterinary hematology and clinical chemistry. Wiley-Blackwell, 2^a ed. Iowa, pp. 185-204.
- 6) Bartges J.W. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 42 (4): 669–692.
- 7) Bartges J., Polzin D.J. (2011). Nephrology and urology of small animals. Ed. Bartges J., Polzin D.J., Wiley-Blackwell 1st ed. Iowa.
- 8) Bluteau D., Lordier L., Di Stefano A., Chang Y., Raslova H., Debili N., Vainchenker W. (2009). Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. J Thromb Haemos 7 (1): 227–234.
- 9) Bowe B., Xie Y., Xian H., Li T., Al-Aly Z. (2017). Association between Monocyte Count and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 12(4):603-613.
- 10) Brainard B.M., Brown A.J. (2011). Defects in coagulation encountered in small animal critical care. Vet Clin North Am Small Anim Pract 41(4):783-803.
- 11) Brassard J.A., Meyers K.M., Person M., Dhein C.R. (1994). Experimentally induced renal failure in the dog as an animal model of uremic bleeding. J Lab Clin Med 124(1): 48-54.
- 12) Brooks M. (1999). Hereditary bleeding disorders in dogs and cats. Vet Med 94: 555-564.
- 13) Brown S.A. (2007) Management of chronic kidney disease. En: BSAVA. (2007) Manual of canine and Feline Nephrology and urology, Ed. Elliot J., Grauer G.F., Westropp J., 2nd ed. Gloucester. pp. 223-230.

- 14) Burkholder W. (2000). Dietary considerations for dogs and cats with renal disease. *J Am Vet Med A* 216(11): 1730-1734.
- 15) Casonato A., Pontara E., Vertolli U. P., Steffan A., Durante C., De Marco L., Girolami A. (2001). Plasma and Platelet von Willebrand Factor Abnormalities in Patients With Uremia: Lack of Correlation With Uremic Bleeding. *Clin Appl Thromb Hemost* 7(2), 81–86.
- 16) Casserly L.F., Dember L.M. (2003). Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 16(3): 245-256.
- 17) Cerón J. (2013). Análisis clínicos en pequeños animales. Ed. Inter medica 6ª ed. Buenos aires.
- 18) Citak A., Emre S., Sirin A., Bilge I., Nayır A. (2000). Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 14: 138–142.
- 19) Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., George J.N., Goldhaber S.Z. (2005). Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Ed. Lippincott Williams & Wilkins 5th ed. Maryland.
- 20) Cortadellas O. (2010). Manual de nefrología y urología clínica canina y felina, Ed. Servet 1ª ed. España.
- 21) Cortadellas O, Fernández Del Palacio. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 2: manejo del paciente con ERC. *Clin. Vet. Peq. Anim* 32(4): 225-233.
- 22) Couto C.G. (2009). Disorders of hemostasis. En: Nelson R.W., Couto C.G. (2009) *Small animal internal medicine*. Ed. Mosby-Elsevier, 4th ed. St Louis, Cap. 85, pp.1242-1259.
- 23) Cowgill L. (2016). Grading of acute kidney injury. Visto en: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf Fecha de consulta: 10/10/21.
- 24) Cowgill L.D., Polzin D.J., Elliott J., Nabity M.B., Segev G., Grauer G.F., Brown S., Langston C., Van Dongen A.M. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46(6): 995-1013.
- 25) Dalmolin M.L., Lasta C.S., Lacerda L.A., Araújo E.R., Coutinho M.L., Vaz Junior I.S. (2015). Valores de Referência para tempos de coagulação em uma população de cães de Porto Alegre, RS, Brasil. *Acta Sci Vet* 43: 1308.
- 26) Daza González M.A., García Pérez E., Fragio Arnold C. (2008) Manejo de urgencias en la insuficiencia renal aguda. *AMVAC*. 26: 12-21.

- 27) Di Bartola S.P. (2010). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. En: Ettinger S.J., Feldman E.C. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. Elsevier Saunders, 7^a ed., St. Louis, pp. 1955-1969.
- 28) Dodds W. J. (1997). Hemostasis. En: J. Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss (1997). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Ed. Academic Press 5th ed. San Diego, California, Chapter 10, pp.241–283.
- 29) Donahue S.M., Brooks M., Cynthia M., Otto C.M. (2011). Examination of hemostatic parameters to detect hypercoagulability in dogs with severe protein-losing nephropathy. J Vet Emerg Crit Care 21(4): 346–355.
- 30) Dudley A., Byron J.K., Burkhard M.J., Warry E., Guillaumin J. (2017). Comparison of platelet function and viscoelastic test results between healthy dogs and dogs with naturally occurring chronic kidney disease. Am J Vet Res 78 (5): 589-600.
- 31) Ettinger S.J., Feldman E.C. (2007) Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato. Ed. Elsevier 6th ed. México.
- 32) Evangelopoulos A.A., Vallianou N.G., Bountziouka V., Katsagoni C., Bathrellou E., Vogiatzakis E.D., Bonou M.S., Barbetseas J., Avgerinos P.C., Panagiotakos D.B. (2012). Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers. Intern Med J 42(5): 517-522.
- 33) Favalaro E.J. (2008). Clinical utility of the PFA-100. Semin Thromb Hemost 34: 709-733.
- 34) Feldman B.F. (1988). Hemostasis: Clinical and laboratory diagnosis of bleeding disorders. Vet Clinics North Am Small Anim Pract 18: 21-33.
- 35) Fernández F., Goudable C., Sie P., Ton-That H., Durand D., Suc J.M., Boneu B. (1985). Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. Br J Haematol 59(1): 139-148.
- 36) Finco D.R. (1995). Urinary protein loss. En: Finco D.R., Osborne C.A. Canine and Feline Nephrology and Urology. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore, pp.211-215
- 37) Finco, D.R., Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Cooper, T.A., Barsanti, J.A. (1999). Progression of Chronic Renal Disease in the Dog. J Vet Intern Med 13(6): 516–528.
- 38) Fischer K.G. (2007). Essentials of anticoagulation in Hemodialysis. Hemodial Int 11: 178–189.

- 39) Flores-Rivera O.I., Ramirez-Morales K., Mesa-Marquez J.M., Nava-López J.A. (2014). Fisiología de la coagulación. *Rev Mex Anesthesiol*, 37 (Supl. 2): S382-S386.
- 40) Furie B., Furie B.C. (2008). Mechanisms of Disease-Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*, 359: 938-949.
- 41) Gäckler A., Rohn H., Lisman T., Benkö T., Witzke O., Kribben A., Saner F.H. (2019). Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS ONE* 14(2): 1-13.
- 42) Ganda A., Magnusson M., Yvan-Charvet L., Hedblad B., Engström G., Ai D., Wang T.J, Gerszten R.E., Melander O., Tall A.R. (2013). Mild renal dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytosis and atherosclerosis. *Circulation* 127 (9): 988-996.
- 43) Gentry P.A., Downie H.G. (2004). Coagulación de la sangre y hemostasis. En: *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. UTEHA. 5ª ed. México, pp: 49-63.
- 44) George J.N. (2000). Platelets. *Lancet* 355: 1531–1539.
- 45) George J.N., Shattil S.J. (1991). The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 324: 27–39.
- 46) Gonçalves D.S., Silvano S. Gerales S.S., Duarte R.C.F, Carvalho M.G, Guimarães-Okamoto P.T.C., Takahira R.K. (2020). Thrombin generation and thromboelastometry tests in dogs with chronic kidney disease. *Pesq Vet Bras* 40(2): 113-120.
- 47) Gorriz J.L., Martinez-Castelao A. (2012). Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev* 26(1): 3–13.
- 48) Gralnick H.R., McKeown L.P., Williams S.B., Shafer B.C., Pierce L. (1988). Plasma and platelet von Willebrand factor defects in uremia. *Am J Med* 85(6): 806-810.
- 49) Green R.A. (1988). Pathophysiology of Antithrombin III Deficiency. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18 (1): 95-104.
- 50) Grauer G.F. (2007). Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37(2): 283-295.
- 51) Grauer G. (2010). Alteraciones del aparato urinario. En: Couto G; Nelson R. (2010) *Medicina interna de pequeños animales*. Ed. Elsevier 4ta ed. Barcelona, España, Cap.5, pp 646-650.

- 52) Grauer G.F. (2016). Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria. IRIS, Visto en: <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html> Fecha de consulta: 20/6/21.
- 53) Grauer G.F. (s.f.). IRIS Visto en: http://www.iriskidney.com/education/ckd_assessment_levels.html Fecha de consulta: 22/7/19.
- 54) Greenberg C.S., Orthner C.L. (1999). Blood coagulation and fibrinolysis. In: G. Richard Lee, Paraskevas, Lukens (1999). Wintrobe's clinical hematology, Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 10th ed. Maryland. USA, Chapter 24, pp.684–764.
- 55) Guerrero B., Lopez M. (2015). Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Invest. clín 56(4): 432-454.
- 56) Guyton A.C., Hall J.E. (2016). Hemostasia y coagulación sanguínea. En: Guyton y Hall tratado de fisiología médica. Elsevier. 13^a ed. Barcelona, pp. 483-494.
- 57) Hafelin Manrique R. (2008). Estudio descriptivo de registros clínicos de pacientes caninos y felinos con diagnóstico de insuficiencia renal. Visto en: [URL:http://repositorio.uchile.cl](http://repositorio.uchile.cl) Fecha de consulta: 9/10/21.
- 58) Hermosín Alcalde A., Pereira Jimenez E., Loro Padilla M.D. (2017). Complicaciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. Visto en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/complicaciones-hematologicas-insuficiencia-renal-cronica/> Fecha de consulta: 20 /6/2021
- 59) Herring J., McMichael M., (2012). Diagnostic Approach to Small Animal Bleeding Disorders. Topics Companion Anim Med 27: 73-80.
- 60) Hoffman M., Monroe D.M. (2001). A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 85(6): 958-965.
- 61) Hutter E. (1995). Etiologías de las enfermedades renales, En: Hutter E; Martiarena B. (1995) Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias. Ed. Graffo's. Ciudad autónoma de Buenos aires. Argentina. pp 209-239.
- 62) IRIS. (2016). IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI). Visto en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.html> Fecha de consulta: 19/6/2019.
- 63) IRIS. (2019a). Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. Visto en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. Fecha de consulta: 20/6/19.
- 64) IRIS. (2019b). IRIS staging of CKD. Visto en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. Fecha de consulta: 20/6/19.

- 65) IRIS. (2019c). Treatment recommendations for CKD in dogs. Visto en: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS-DOG-Treatment_Recommendations_2019.pdf . Fecha de consulta: 17/5/2020.
- 66) Jergens A.E., Turrentine M.A., Kraus K.H., Johnson G.S. (1987). Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease. *Am J Vet Res* 48(9): 1337-1342.
- 67) Kaw D., Malhotra D. (2006). Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 19(4): 317-322.
- 68) Kim S.M., Kim H.W. (2014). Relative lymphocyte count as a marker of progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 46(7): 1395-1401.
- 69) Kogika M.M., Lustoza M.D., Hagiwara, M.K., Caragelasco, D.S., Martorelli, C.R., Mori, C.S. (2014). Evaluation of oxidative stress in the anemia of dogs with chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol* 44(1): 70–78.
- 70) Kralova S., Leva L., Toman M. (2010). Changes in lymphocyte function and subsets in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Can J Vet Res* 74(2):124-129.
- 71) Kubier A., O'Brien M. (2012). Endogenous Anticoagulants. *Top Companion Anim Med* 27: 81-87.
- 72) Kotliarova G.V., Kozlovskaya N.L., Lashutin S.V., Komiagin I.V., Shakhnova E.A., Dobromyslov I.A., Shilov E.M., Nesterova S.G. (2011). Comparative characteristics of hemostasis system in patients with endstage renal disease admitted for urgent and elective hemodialysis. *Ter Arkh*, 83(6): 36-41.
- 73) Lazaretti P., Kogika M., Hagiwara M., Lustoza R., Mirandola R. (2006). Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 58(4): 489-494.
- 74) Lefebvre H.P., Toutain P.I. (2004). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. *J Vet Pharmacol Ther* 27: 265-281.
- 75) Lutz, J., Menke, J., Sollinger, D., Schinzel, H., Thürmel, K. (2013). Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 29(1), 29–40.
- 76) Macdougall I.C. (2001). Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney int* 59(78): 67-72.
- 77) McBride D., Jepson R.E., Cortellini S., Chan D.L. (2019). Primary hemostatic function in dogs with acute kidney injury. *J Vet Intern Med* 33(5): 2029-2036.

- 78) McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K., Hood S., Lorber D.L., Tang K.L., Tse T.F., Wasserman B., Leiserowitz M. (2004). The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 20(9): 1501-1510.
- 79) McMichael M. (2012). New Models of Hemostasis. *Top Companion Anim Med* 27: 40-45.
- 80) Mendonça A.J. (2004). Avaliação do perfil hemostático, hematológico e bioquímico de cães com doença hepática. (dissertação) Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
- 81) Meyer H. (2004). The diagnosis and treatment of chronic renal failure in the dog and cat. 29th World Small Animal Veterinary Congress, 6, 7, 8, 9, October, Rhodes, Greece, P.522-528.
- 82) Mischke R., Schulze U. (2004). Studies on platelet aggregation using the Born method in normal and uraemic dogs. *Vet J* 168(3): 270-275.
- 83) Molinas F., Bozzini C.E. (2000). Hemostasia. En: Cingolani H.E., Houssay B.A. *Fisiología humana de Houssay*. El Ateneo. 7ª ed. Buenos Aires, pp. 132-142.
- 84) Mosier D.A. (2012). Vascular Disorders and Thrombosis. En: Zachary J.F., McGavin M.D. *Pathologic basis of veterinary disease*. Elsevier. 5ª. ed., St. Louis, pp. 60-88.
- 85) Naumnik B., Borawski J., Pawlak K., Mysliwiec M. (2002). Effect of Hemodialysis on Plasma Levels of Vascular Endothelial Markers. *Clin Appl Thromb Hemost* 8(3): 245-250.
- 86) Nelson R.W., Couto C.G. (1998). Falla renal. En: Nelson R.W., Couto C.G. (1998) *Medicina interna de animales pequeños*. Ed. Inter-medica. 2ª ed. Buenos Aires, pp. 661-678.
- 87) Nelson R.W., Couto C.G. (2010). *Medicina interna de pequeños animales*. Ed.Elsevier, 4ª ed. Barcelona, España.
- 88) Nieswandt B., Brakebusch C., Bergmeier W., Schulte V., Bouvard D., Mokhtari-Nejad R., Lindhout T., Heemskerk J.W.M., Zirngibl H., Fassler R. (2001). Glycoprotein VI but not $\alpha 2\beta 1$ integrin is essential for platelet interaction with collagen. *EMBO J* 20 (9): 2120-2130.
- 89) Nunns G.R., Moore E.E., Chapman M.P., Moore H.B., Stettler G.R., Peltz E., Burlew C.C., Silliman C.C., Banerjee A., Sauaia A. (2017). The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am J Surg* 214(6): 1215-1218.

- 90) OSU Oregon State University. (2019). Biochemistry reference intervals. Visto en: <https://vetmed.oregonstate.edu/diagnostic/resources/clinical-pathology-reference-intervals> . Fecha de consulta: 25/8/2019
- 91) OSU Oregon State University. (2019). Hematology reference intervals. Visto en: <https://vetmed.oregonstate.edu/diagnostic/resources/clinical-pathology-reference-intervals> . Fecha de consulta: 25/8/2019
- 92) Ots M., Pechter U., Tamm A. (2000) Characteristics of progressive renal disease. *Int J Clin Chem* 297: 29-41.
- 93) Panizo Morgado E., Páramo Fernández J.A. (2021). Interpretación de las pruebas de coagulación. *Pediatr integral XXV*(5): 265.e1–265.e11.
- 94) Pawlak K., Borawski J., Naumnik B., Mysliwiec M. (2003). Relationship between oxidative stress and extrinsic coagulation pathway in haemodialyzed patients. *Thromb Res* 109: 247– 251.
- 95) Pedraza Castillo L.N. (2012). Variáveis da hemostasia sanguínea primária e secundária na doença renal crônica canina. Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp, Câmpus de Jaboticabal São Paulo- Brasil.
- 96) Perwad F., Azam N., Zhang M., Yamashita T., Tenenhouse H., Portale A. (2005). Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 146: 5358-5364.
- 97) Pires dos Santos A. (2008). Avaliação da hemostasia e distúrbios da coagulação. En: *Patologia clínica veterinária: texto introdutório*. Porto Alegre Rio Grande do Sul – Brasil, pp: 58-72.
- 98) Prins M., Schellens C.J.M.M., van Leeuwen M.W., Rothuizen J., Teske E. (2010). Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet J* 185: 163– 168.
- 99) Prinsen B.H., Rabelink T.J., Beutler J.J., Kaysen G.A., De Boer J., Boer W.H., Hagen E.C., Berger R., De Sain-Van Der Velden M.G. (2003). Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 64(4):1495-504.
- 100) Polzin D.J., Osborne C. (1995). Pathophysiology of renal failure and uremia. En: Finco D.R. *Canine and feline nephrology and urology*, Osborne C. Ed. Williams and Wilkins 1st ed., Baltimore, Cap.3, pp. 335-367.
- 101) Polzin D.J. (1997) Insuficiencia renal crónica. En: Ettinger S.J., Feldman E.C. (1997) *Tratado de medicina interna veterinária*, Ed. Guanabara Koogan 4^a ed São Paulo, pp.2394-2431.

- 102) Polzin D.J., Osborne C.A., Ross S. (2005) Chronic Kidney disease. En: Ettinger S.J., Feldman E.C. (2005) Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ed. Elsevier-Saunders 6th ed. Saint Louis, pp.1756-1785.
- 103) Polzin D.J. (2011). Chronic Kidney Disease in Small Animals. Vet Clin Small Anim 41: 15–30.
- 104) Pressler B., Vaden S.I. (2003). Managing renal amyloidosis in dogs and cats. Vet Med 98(4): 320-333.
- 105) Ralph AG., Brainard BM. (2012). Update on Disseminated Intravascular Coagulation: When to Consider It, When to Expect It, When to Treat It. Top Companion Anim Med 27: 65-72.
- 106) Reece W.O. (2015). The composition and functions of blood. En: Dukes' physiology of domestic animals. Willey. 13^a ed. Ithaca, pp. 114-136.
- 107) Richardson R., Todd J., Sharkey L., Washabau R., Williams K., Little K., Rendahl A. (2018). Retrospective characterization of canine coagulopathies using the turbidimetric ACL-TOP 300 analyzer (2014–2015): J Vet Emerg Crit Car 6(28): 551-558.
- 108) Robles L., Benavent R. (2008). Trastornos de la coagulación. En: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes. International Marketing & Communication, Madrid, Cap. 66, pp. 679-687. Visto en: [https://www.segg.es/tratadogeriatria/PDF/S35-05%2066 III.pdf](https://www.segg.es/tratadogeriatria/PDF/S35-05%2066%20III.pdf). Fecha de consulta: 10/6/19.
- 109) Roldán V., Fernández A., Pérez-Andreu V., Hereas I. (2008). Cuagulopatías adquiridas. Medicine 10(22): 1488-1492.
- 110) Ross L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 41(1): 1-14.
- 111) Rossert J., Froissart M. (2006). Role of anemia in progression of chronic kidney disease. Semin Nephrol 26(4): 283-289.
- 112) Ruggeri Z.M. (2000). Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. J Clin Invest 105(6): 699–701.
- 113) Sanches O., (2005). Histopatologia da série eritróide da medula óssea de cães com insuficiência renal crônica. Tese mestrado em medicina Veterinária; Faculdade de medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade estadual Paulista "Julio de mesquita Filho", Botucatu, Brazil.
- 114) Segev G. (2018). Differentiation between Acute Kidney Injury and chronic kidney disease. Visto en: http://www.iris-kidney.com/education/differentiation_acute_kidney_injury_chronic_kidney_disease.html . Fecha de consulta: 10 de setiembre de 2020.

- 115) Shearer M.J. (1995). Vitamin K. *The Lancet* 345: 229-234.
- 116) Smith S.A. (2009). The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care* 19(1): 3–10.
- 117) Sohal A.S., Gangji A.S., Crowther M.A. (2006). Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 118(3): 417-422.
- 118) Stassen, J., Arnout, J., Deckmyn, H. (2004). The Hemostatic System. *Curr Med Chem* 11(17): 2245–2260.
- 119) Steiner R.W., Coggins, C., Carvalho, A.C.A. (1979). Bleeding time in Uremia: A useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 7(2), 107–117.
- 120) Stockham S.L., Scott M.A. (2008) *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Ed. Blackwell, Ames 2nd ed. Iowa, USA.
- 121) Syme H. (2019). CKD Early Diagnosis. IRIS, Visto en : http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html . Fecha de consulta: 15 de Julio de 2021.
- 122) Takahira R.K. (2015) Hemostasia Normal. En: Marques Jericó M., De Andrade Neto P., Kogika M.M. (2015) *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Ed. Guanabara Koogan LTDA 1ª ed. Rio de Janeiro, Cap.205, pp.1870-1875.
- 123) Tello Muñoz G., Quijano Hernández I.A., Barbosa Mireles M.A., Del Ángel Caraza J. (2014). Identificación de las principales alteraciones en la coagulación y sus causas en perros. Seminario de Residentes de la Especialidad en Medicina y Cirugía en Perros y Gatos, Generación 2012-2014, 11 junio, Toluca, México, pp. 78-82.
- 124) Thekkedath U.R., Chirananthavat T., Leypoldt J.K., Cheung A.K., Mohammad S.F. (2006). Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol* 81(12): 915-926.
- 125) Thomas J.S. (1996) von Willebrand's disease in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26(5): 1089-1110.
- 126) Troy, G. C. (1988). An Overview of Hemostasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1): 5–20.
- 127) Tryggvason K., Pettersson E. (2003). Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Int Med* 253: 216-224.

- 128) Valdés A. (2002). Actualización en el manejo de la insuficiencia renal crónica. VI curso Internacional de medicina y cirugía en Pequeños Animales. Quintero, Quintero, Chile, pp. 125-133.
- 129) Ventura F.V .C., Conrado F.O., Hlavac N., Oliveira S.T., Mattoso C.R.S., González F.H.D. (2013). Alterações da hemostasia primária em cães azotêmicos. *Acta Scientiae Veterinariae* 41: 1147.
- 130) Vlachoyannis J., Schoeppe W. (1982). Adenylcyclase activity and cAMP content of human platelets in uraemia. *Eur J Clin Invest* 12: 379-381.
- 131) Ware J.A., Clark B.A., Smith M., Salzman E.W. (1989). Abnormalities of cytoplasmic Ca in platelets from patients with uremia. *Blood* 73:172-176.
- 132) Ware W. A. (2006) Glomerulopatias. En: Jericó M.M., de Andrade Neto J.P., Kogika M.M. (2006) *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Ed. Guanabara Koogan 3 ed.: Rio de Janeiro, pp.575- 582.
- 133) Yerramilli M., Farace G., Quinn J., Yerramilli M. (2016). Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: The role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 46: 961-993.

ANEXO 1a



Veterinary Diagnostic Laboratory
134 Magruder Hall, Corvallis, OR 97331-4801
Telephone 541-737-3261 – Fax 541-737-6817

College of Veterinary
Medicine

Biochemistry Reference Intervals

Test	Bovine Dairy	Bovine Beef	Equine	Ovine	Caprine	Llama	Alpaca	Canine	Feline	Porcine
Albumin, g/dl	3.2-4.1	3.1-4.1	2.9-3.8	2.5-3.9	2.3-4.0	3.0-4.2	3.5-4.9	2.3-4.0	2.6-4.0	2.4-3.8
Alk phos, IU/L			80-240	10-70	50-200	12-97		10-84	10-70	110-400
Amylase, IU/L*	0-34	0-28	0-35	1-30	1-30	420-1200		500-1500	500-1500	271-1198
ALT (SGPT), IU/L								5-65	5-65	31-58
Anion Gap	16-22	17-26	10-21			2-18	15-27			
AST (SGOT), IU/L	46-189	51-114	212-453	60-110	30-80	66-235	127-298			30-90
b-Hbutyrate, mg/dl	3.24-7.62	1.55-5.96				0.12-0.75				
B.acids (fast), mEq/L			0-28			1.1-22.9		0-10	0-5	
B.acids (post-prand), mEq/L								0-20	0-10	
Bili., total, mg/dl	0.1-0.3	0.1-0.5	0.8-2.6	0.0-0.5	0.0-0.5	0.0-0.3	0.1-0.4	0.0-0.5	0.0-0.5	0-0.5
Bili., direct, mg/dl	0-0.2	0-0.2	0-0.4	0.0-0.2	0.0-0.2			0.0-0.2	0.0-0.2	0.0-0.2
BUN, mg/dl	8-27	2-18	8-23	10-35	10-20	24-44	13-28	10-30	10-35	10-30
Calcium, mg/dl	8.2-10.0	8.7-10.9	11.5-13.3	8.5-12.0	9.0-12.0	8.4-10.8	8.4-10.4	8.0-12.0	8.0-12.0	7-11.5
Chloride, mEq/L	96-110	91-109	94-105	95-112	100-115	109-125	100-115	100-115	117-128	94-110
Cholesterol, mg/dl	43-331	54-237	75-130	40-76	80-130	13.3-52.4		150-275	75-175	80-150
CK, IU/L	69-268	47-303	145-633	50-150	50-150	0-552	43-750	50-300	50-300	60-200
Creatinine, mg/dl	0.5-1.4	1-2	0.9-1.7	0.9-2.0	1.0-2.0	1.5-2.7	0.9-1.7	1.0-2.0	1.0-2.0	1.0-2.7
GGT, IU/L	12-49	1-31	7-25	30-94	5-15	16-46	10-37	2-10	1-8	29-39
Glucose, mg/dl	51-77	37-103	79-109	50-85	50-75	89-132	88-151	65-130	70-125	85-150
Lipase, IU/L*	30-200	30-400	400-1000	1-71				200-1800	100-1400	10-44
Magnesium mg/dl	2.0-3.9	1.6-2.5	1.7-2.9	2.2-2.8	2.8-3.6	1.6-4.9	1.4-2.2	1.8-2.4	2.0-2.5	2.7-3.7

Test	Bovine Dairy	Bovine Beef	Equine	Ovine	Caprine	Llama	Alpaca	Canine	Feline	Porcine
NEFA, mEq/L	0.04-0.34	< 0.91				0-0.24				
Phosphorus, mg/dl	5.2-7.9	5.3-10.3	1.9-4.1	5.0-7.5	3.6-9.0	1.3-10.1	5.1-11.5	3.0-7.0	3.5-6.1	5.3-9.6
Potassium, mEq/L	3.8-5.2	3.5-5.6	2.5-4.7	4.5-6.0	3.5-6.5	3.8-7.3	4.1-6.3	4.0-5.7	4.0-5.8	4.4-6.5
Protein (total), g/dl	6.3-8.7	6-8.4	5.9-7.6	5.5-7.5	6.4-7.0	5.3-7.3	5.1-6.9	5.4-7.6	6.0-8.1	5.5-6.5
Sodium, mEq/L	137-148	141-150	133-142	145-155	140-155	146-156	142-154	140-158	145-160	135-150
SDH, IU/L	6.4-58.8	0-50	2.4-7.2	6-27	14-24	0-22	1.5-15.7		<22	1.0-5.8
tCO ₂ , mEq/L	21-30	22-35	21-30	21-28	22-30	19-29	23-33	18-26	17-24	22-30
Total T ₄ , ug/dl								1-4	1.8-4.5	
Triglycerides, mg/dl	9-38	14-46				8.3-55.8			44-105	

Intervalos de referencia de los parámetros bioquímicos, para laboratorio de análisis clínico veterinario de la Oregon state University, (O.S.U., 2019).

ANEXO 1b

Hematology Reference Intervals

Test		Bovine Dairy	Bovine Beef	Equine	Ovine	Caprine	Llama	Alpaca	Canine	Feline	Porcine
Hematocrit	PCV %	24-46	24-46	32-48	27-45	22-38	27-45	27-45	37-55	30-45	36-43
Hemoglobin	g/dl	8-15	8-15	10-18	9-15	8-12	11.9-19.4	11.9-19.4	12-18	8-15	9-13
RBC	# x 10 ⁶ /ul	5-10	5-10	6-12	9-15	8-18	10.1-17.3	10.1-17.3	5.5-8.5	5-10	5-7
Reticulo- cyte Count	%	0		0	0	0	<1	<1	0-1.5	0-1.0	0-12
	Absolute #X10 ⁹ /ul								<60,000	<15,000	
MCV	fl	40-60	40-60	34-58	28-40	16-25	N/A	N/A	60-77	39-55	52-62
MCH	pg	11-17	11-17	13.0-19.0	8-12	5.2-8.0	9.6-12.0	9.6-12.0	19.5-24.5	13.0-17.0	17-24
MCHC	g/dl	30-36	30-36	31-37	31-34	30-36	N/A	N/A	32-36	30-36	29-34
Platelet Ct.	#X10 ⁶ /ul	1-8	1-8	1-6	2.5-7.5	3-6	2-6	2-6	2-9	3-7	2-5
WBC	#/ul	4000-12000	4000-12000	6000-12000	4000-12000	4000-13000	8000-21400	8000-21400	6000-17000	5500-19500	11000-22000
Segmented Neutrophils	%	15-45	15-45	30-75	10-50	30-48	16-59	16-59	60-77	35-75	20-70
	#/ul	600-4000		3000-6000	2000-9000	1200-7200	4711-14686	4711-14686	3000-11400	2500-12500	2000-15000
Bands	%	0-2	0-2	0-1	0	0	<1		0-3	0-3	0-4
	#/ul	0-120		0-100			<147		0-300	0-300	
Lymphocytes	%	45-75	45-75	25-60	40-75	50-70	28-77	28-77	12-30	20-55	35-75
	#/ul	2500-7500		1500-5000	2000-9000	2000-9000	689-4848	689-4848	1000-4800	1500-7000	3800-16500
Monocytes	%	2-7	2-7	1-8	0-6	0-4	<6	<6	3-10	1-4	0-10
	#/ul	25-850		0-600	0-750	0-550	<1009	<1009	150-1350	0-850	0-1000
Eosinophils	%	2-20	2-20	1-10	0-10	1-8	1-30	1-30	2-10	2-12	0-15
	#/ul	0-2400		0-800	0-1000	50-950	687-4867	687-4867	100-750	0-750	0-1500
	%	0-2	0-2	0-3	0-3	0-1	0-2	0-2	Rare	Rare	0-3

	#/ul	0-200		0-300	0-300	0-120					0-500
Plasma Protein	g/dl	6.0-8.0	6.0-8.0	6.0-8.5	6.0-7.5	6.0-7.5	5.7-7.3	5.7-7.3	6.0-7.5	6.0-7.5	6.0-8.0
Plasma Fibrinogen	mg/dl	100-600	100-600	100-400	100-500	100-400	100-500	100-500	N/A	N/A	200-400
Protime	seconds			8.2-11.0					4.76-8.23	7.1-10.9	
APTT	seconds			30-50					8.62-15.23	11.5-19.9	
D-dimer	ng/ml								<500	<500	

Intervalos de referencia de los parámetros hematológicos, para laboratorio de análisis clínico veterinario de la Oregon state University, (O.S.U., 2019).

ANEXO 2

Tabla 1. Parámetros de la crisis sanguínea para perros con IRC (protocolo 1) y perros sanos (protocolo 2).

	individuo	Protocolo	Sexo	Edad	Estadio	TSM	TP	APTT	Fib	Plqt
1 Iara	1	1	H	9	1	1.24	5.8	13.7	292	562000
2 Athina	2	1	H	8	2	1.1	6.5	15.2	146	594000
3 Negrita	3	1	H	16	2	1.16	5.8	16.4	242	435000
4 Timbo	4	1	M	14	1	1.3	5.7	13.3	249	464000
5 Jana	5	1	H	10	4	3.12	5.7	100	1497	260000
6 Dona	6	1	H	2	2	1.27	5.8	16.0	246	661000
7 Moro	7	1	M	9	4	3.24	5.8	20.6	407	937000
8 Kami	8	1	H	16	1	1.10	5.6	17.8	282	286000
9 Bombo	9	1	M	13	3	2.17	5.4	17.0	433	411000
10 Zach	10	1	M	3	4	2.38	5.5	19.6	830	138000
11 Lucky	11	1	M	15	2	2.05	5.4	16.3	452	498000
12 Doris	12	1	H	17	3	2.36	5.7	13	521	421000
13 Hanna	13	1	H	9	1	2.0	5.5	18	466	77000
14 Lagoa	14	1	H	2	2	2.09	6.3	14.9	183	363000
21 Hurco	21	2	M	7		1.27	6.3	14.5	175	231000
22 Diana	22	2	H	15		1.52	5.9	13.1	221	424000
23 Ambar	23	2	H	4		1.3	6.1	14.3	168	311000
24 Patrik	24	2	M	5		2.08	7.0	14.0	122	370000
25 Bastian	25	2	M	8		1.48	5.8	13.6	193	361000
26 Abdom	26	2	M	1		2.16	6.2	14.9	130	319000
27 Keila	27	2	H	4		1.59	6.4	14.3	154	286000
28 Albina	28	2	H	9		1.25	6.3	13.5	121	403000
29 Syra	29	2	H	12		2.03	5.4	14	360	280000

Estadios de la insuficiencia renal (1, 2, 3 y 4) según los criterios de IRIS

Tabla 2. Parámetros del perfil renal para perros con IRC (protocolo 1) y perros sanos (protocolo 2).

	individuo	Protocolo	Sexo	Edad	Estadio	Urea	Crea
1 Iara	1	1	H	9	1	27.23	1.2
2 Athina	2	1	H	8	2	56.55	1.9
3 Negrita	3	1	H	16	2	27.79	1.6
4 Timbo	4	1	M	14	1	47.73	1.4
5 Jana	5	1	H	10	4	271.89	7.4
6 Dona	6	1	H	2	2	58.99	1.6
7 Moro	7	1	M	9	4	635.92	16.9
8 Kami	8	1	H	16	1	54.24	1.4
9 Bombo	9	1	M	13	3	100.57	2.7
10 Zach	10	1	M	3	4	957.18	9.4
11 Lucky	11	1	M	15	2	80.19	1.8
12 Doris	12	1	H	17	3	200.86	3.2
13 Hanna	13	1	H	9	1	24.38	0.8
14 Lagoa	14	1	H	2	2	82.17	2.1
21 Hurco	21	2	M	7		17.22	0.8
22 Diana	22	2	H	15		19.54	0.9
23 Ambar	23	2	H	4		30.17	0.9
24 Patrik	24	2	M	5		24.14	1.2
25 Bastian	25	2	M	8		25.59	1.3
26 Abdom	26	2	M	1		29.32	1.4
27 Keila	27	2	H	4		36.15	1.2
28 Albina	28	2	H	9		29.54	1.1
29 Syra	29	2	H	12		27.43	0.7

Estadios de la insuficiencia renal (1, 2, 3 y 4) según los criterios de IRIS

Tabla 3. Parámetros del eritrograma para perros con IRC (protocolo 1) y perros sanos (protocolo 2).

	individuo	Protocolo	Sexo	Edad	Estadio	Eritr	Hb	Htc	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV
1 Iara	1	1	H	9	1	7.86	16.6	44.1	56.1	21.1	37.6	16.8
2 Athina	2	1	H	8	2	6.87	14.7	37	53.9	21.4	39.7	17.9
3 Negrita	3	1	H	16	2	6.82	15.3	40.7	59.7	22.4	37.6	16.4
4 Timbo	4	1	M	14	1	5.88	12.7	34.8	59.2	21.6	36.5	15.4
5 Jana	5	1	H	10	4	4.2	9.1	26.1	62.1	21.7	34.9	16.2
6 Dona	6	1	H	2	2	6.99	13.6	36.0	51.5	19.5	37.8	15.2
7 Moro	7	1	M	9	4	3.76	8.2	22.3	59.3	21.8	36.8	20.2
8 Kami	8	1	H	16	1	6.89	15.2	43.9	63.7	22.1	34.6	16.4
9 Bombo	9	1	M	13	3	4.27	10.1	28.6	67.0	23.7	35.3	16.1
10 Zach	10	1	M	3	4	6.07	13.6	38.2	62.9	22.4	35.6	16.3
11 Lucky	11	1	M	15	2	7.39	17.2	48.4	65.5	23.3	35.5	17.0
12 Doris	12	1	H	17	3	3.14	6.7	23.4	74.5	21.3	28.6	22.8
13 Hanna	13	1	H	9	1	8.48	18.1	53.9	63.6	21.3	33.6	17.5
14 Lagoa	14	1	H	2	2	7.75	17.6	48.6	62.7	22.7	36.2	16.3
21 Hurco	21	2	M	7		6.17	15.0	35.9	58.2	24.3	41.8	16.1
22 Diana	22	2	H	15		6.82	15.5	37.1	54.4	22.7	41.8	16.4
23 Ambar	23	2	H	4		7.38	18.4	42.4	57.5	24.9	43.4	17.4
24 Patrik	24	2	M	5		7.95	19.3	44.1	55.5	24.3	43.8	16.1
25 Bastian	25	2	M	8		7.88	19.9	45.7	58.0	25.3	43.5	17.3
26 Abdom	26	2	M	1		6.69	15.9	37.5	56.1	23.8	42.4	16.8
27 Keila	27	2	H	4		7.19	17.5	40.6	56.5	24.3	43.1	15.5
28 Albina	28	2	H	9		7.37	18.0	41.7	56.6	24.4	43.2	17.2
29 Syra	29	2	H	12		5.45	13.1	35.9	65.9	24.0	36.5	16.2

Estadios de la insuficiencia renal (1, 2, 3 y 4) según los criterios de IRIS

Tabla 4. Parámetros del leucograma para perros con IRC (protocolo 1) y perros sanos (protocolo 2).

	individuo	Protocolo	Sexo	Edad	Estadio	leuc	Linf	Neut	Mon	Eos
1 Iara	1	1	H	9	1	13100.0	4192.0	8122.0	131.00	655.00
2 Athina	2	1	H	8	2	11700.0	2574.0	5733.0	585.00	2808.00
3 Negrita	3	1	H	16	2	6000.0	1080.0	4440.0	120.00	360.00
4 Timbo	4	1	M	14	1	13500.0	4995.0	6750.0	405.0	1080.00
5 Jana	5	1	H	10	4	17700.0	1062.0	13983.0	354.00	354.00
6 Dona	6	1	H	2	2	14600.0	4818.0	8760.0	146.00	876.00
7 Moro	7	1	M	9	4	16300.0	1630.0	11899.0	652.0	1630.0
8 Kami	8	1	H	16	1	5400.0	1728.0	3240.0	216.00	216.00
9 Bombo	9	1	M	13	3	8400.0	2688.0	5124.0	336.0	252.0
10 Zach	10	1	M	3	4	3400.0	340.0	3026.0	34.0	0.0
11 Lucky	11	1	M	15	2	6500.0	1560.0	4485.0	130.0	260.0
12 Doris	12	1	H	17	3	19338.0	3287.0	13343.0	773.0	193.0
13 Hanna	13	1	H	9	1	12800.0	1152.0	9600.0	1152.0	512.0
14 Lagoa	14	1	H	2	2	10700.0	2996.0	6955.0	535.0	214.0
21 Hurco	21	2	M	7		17100.0	2052.0	13509.0	684.00	684.00
22 Diana	22	2	H	15		15500.0	2325.0	11160.0	775.00	775.00
23 Ambar	23	2	H	4		14400.0	2592.0	9936.0	1008.00	720.00
24 Patrik	24	2	M	5		12400.0	2356.0	8556.0	248.00	1116.00
25 Bastian	25	2	M	8		11100.0	777.0	9102.0	666.00	333.00
26 Abdom	26	2	M	1		17000.0	6120.0	8330.0	850.00	1700.00
27 Keila	27	2	H	4		21100.0	5697.0	13082.0	422.00	1899.00
28 Albina	28	2	H	9		9100.0	1547.0	6734.0	182.00	546.00
29 Syra	29	2	H	12		15200.0	2432.0	10032.0	1216.0	1368.0

Estadios de la insuficiencia renal (1, 2, 3 y 4) según los criterios de IRIS