

Cistatina C como biomarcador Gold estándar para el diagnóstico de problemas renales agudos en caninos

Cystatin C as a gold standard biomarker for the acute kidney disease diagnosis in canines

Cistatina C como um biomarcador padrão de ouro para o diagnóstico de problemas renais agudos em caninos

Johanna Marcela Moscoso Gama ¹ Bac, MS.c [ORCID](#), Astrid Lorena Cuadros Losada ² Bac. [ORCID](#), Dayana Katherine Rico Ruiz ³ Bac. [ORCID](#), Braian Julian Rodríguez Rodríguez ² Bac. [ORCID](#)

¹ Docente investigadora Grupo Ceparium, Semillero Neonature, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Colegio mayor de Cundinamarca.

² Semillero Neonature, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Colegio mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

³ Semillero Neonature, Facultad Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Resumen

Los caninos con lesiones renales tienen afectados distintos procesos tales como filtración, reabsorción y excreción que alteran la homeostasis. La medición de biomarcadores alternativos ha servido para el diagnóstico y pronóstico de daño renal, lo que ha servido para el médico veterinario, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo. Uno de los marcadores que permite evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG) es la concentración sérica de creatinina, ya que esta varía en proporciones inversas, por otro lado, se encuentra la creatinina (Ccr), siendo una buena herramienta para indicar el compromiso de la función glomerular, aunque esta no suele ser tan confiable, por sus altas interferencias al momento de medir. Por esto se ha postulado otros biomarcadores que dan un pronóstico más temprano y que permiten dar un tratamiento oportuno, entre ellos está la

Fecha correspondencia:

Recibido: diciembre 01 de 2020.

Aceptado: julio 09 de 2021.

Forma de citar:

Moscoso Gama JM, Cuadros Losada AL, Rico Ruiz DK, Rodríguez BJ. Cistatina C como biomarcador Gold estándar para el diagnóstico de problemas renales agudos en caninos. CES Med. Zootec. 2021; 16(2): 76-102. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.6439>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: 10.21615/cesmvz.6439
ISSNe 1900-9607

Publica con nosotros

cistatina C, que presenta una baja variabilidad interindividual, ya que no genera uniones proteicas, no tiene secreción tubular y no se genera reabsorción tubular si no existe catabolismo de la proteína. El objetivo de esta revisión es presentar a la Cistatina C (CisC) como un biomarcador Gold estándar para el diagnóstico de problemas renales agudos en caninos, puesto

que en medicina humana ya se ha establecido que la CisC tiene un mejor valor diagnóstico renal y de determinación de la TFG que la creatinina sérica, además de que tiene una constante producción y visibilidad en la concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG. Para la recolección de la información utilizada en esta revisión, se emplearon diversas fuentes como: PubMed, Scielo, Journal of Small Animal Practice, National Center for Biotechnology Information, en donde fueron seleccionados 50 artículos para realizar esta investigación.

Palabras clave: *caninos; cistatina C; enfermedad renal; filtración.*

Abstract

Canines with kidney lesions are affected by different processes such as filtration, reabsorption and excretion that alter homeostasis. The measurement of alternative biomarkers has served for the diagnosis and prognosis of kidney damage, which has served the veterinarian, not only for the opportunity in early diagnosis but also for preventive exercise. One of the markers that allows evaluating the glomerular filtration rate (GFR) is the serum concentration of creatinine, since it varies in inverse proportions, on the other hand there is creatinine (Ccr), being a good tool to indicate the commitment of glomerular function, although this is not usually so reliable, due to its high interferences at the time of measurement. For this reason, other biomarkers have been postulated that give an earlier prognosis and that allow timely treatment, among them is cystatin C, which has low interindividual variability, since it does not generate protein junctions, does not have tubular secretion, is not generated tubular reabsorption if there is no protein catabolism. The objective of this review is to present Cystatin C (CisC) as a gold standard biomarker for the diagnosis of acute kidney problems in canines, since in human medicine it has already been established that CisC has a better renal diagnostic and determination value. of GFR than serum creatinine. The characteristics that lead this protein to be an excellent renal biomarker is due to the fact that it has a constant production and plasma concentration in situations of absence of GFR variations. To collect the information used in this review, various sources were used such as: PubMed, Scielo, Journal of Small Animal Practice, National Center for Biotechnology Information, where 50 articles were selected to carry out this research.

Keywords: *biomarker; canine; cystatin C; disease; filtration.*

Resumo

Caninos com lesão renal são afetados por diferentes processos como filtração, reabsorção e excreção que alteram a homeostase. A mensuração de biomarcadores alternativos tem servido para o diagnóstico e prognóstico de lesões renais, o que tem servido ao veterinário, não só pela oportunidade no diagnóstico precoce, mas também pelo exercício preventivo. Um dos marcadores que permite avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG) é a concentração sérica de creatinina, pois ela varia em proporções inversas, por outro lado existe a creatinina (Ccr), sendo uma boa ferramenta para indicar o comprometimento da função glomerular, embora isso geralmente não seja tão confiável, devido às suas altas interferências no momento da medição. Por esse motivo, têm sido postulados outros biomarcadores que dão um prognóstico mais precoce e que permitem o tratamento oportuno, entre eles está a cistatina C, que tem baixa variabilidade interindividual, pois não gera junções protéicas, não tem secreção tubular, não é gerada tubular reabsorção se não houver catabolismo protéico. O objetivo desta revisão é apresentar a Cistatina C (CisC) como um biomarcador padrão ouro para o diagnóstico de problemas renais agudos em caninos, uma vez que na medicina humana já foi estabelecido que a CisC tem melhor valor para diagnóstico e determinação renal. do que a creatinina sérica. As características que levam essa proteína a ser um excelente biomarcador renal se devem ao fato de ter produção e concentração plasmática constantes em situações de ausência de variações da TFG. Para coletar as informações utilizadas nesta revisão, foram utilizadas várias fontes como: PubMed, Scielo, Journal of Small Animal Practice, National Center for Biotechnology Information, onde 50 artigos foram selecionados para realizar esta pesquisa.

Palavras-chave: *biomarcador; canina; cistatina C; doença; filtração.*

Introducción

La enfermedad renal aguda es progresiva y reversible a diferencia de la crónica que es progresiva e irreversible. La detección y el tratamiento temprano son de gran importancia y pueden aumentar la mediana del tiempo de supervivencia al prevenir o retrasar el daño renal adicional. La enfermedad renal crónica (ERC) en caninos oscila entre el 0,5 y 7 % y tiene una tendencia a incrementar a 15% en caninos mayores de 10 años ⁽¹⁾.

La medición directa de la tasa de filtración glomerular (TFG) se considera el mejor índice general para evaluar la función renal. Sin embargo, este procedimiento requiere mucho trabajo y mucho tiempo, por lo que es un método de uso rutinario en la práctica diaria. La medición de biomarcadores alternativos en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal resulta eficiente para el médico veterinario, no solo por la oportunidad en el diagnóstico temprano sino por ejercicio preventivo. En la enfermedad renal aguda (ERA) la implementación de biomarcadores urinarios puede generar importantes aportes para el diagnóstico porque pueden determinar el deterioro más temprano que cuando solo se usa la creatinina sérica y, además, permitirían diferenciar entre el daño glomerular o tubular ⁽²⁾. No obstante, el uso de biomarcadores renales está en aumento en medicina humana y veterinaria enfocada en el diagnóstico y monitoreo de la ERC y ERA, y hace énfasis en las características del biomarcador ideal asociadas a que estén presentes en el sitio de daño, la correlación con la expresión del marcador, la función renal, la sensibilidad y la especificidad, entre otras cualidades. Los parámetros conservadores de falla renal identificados en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina pueden no resultar tan sensibles y específicos afectando así la oportuna intervención para un mejor resultado en el tratamiento ⁽³⁾.

De los nuevos marcadores evaluados, la Cistatina C sérica y la excreción fraccional de electrolitos en orina, han demostrado ser marcadores más precoces y específicos de la función renal que otros marcadores tradicionales, podrían ser propuestos para su inclusión dentro de la evaluación diagnóstica de un paciente con ERC y en las poblaciones de riesgo, donde la detección precoz de la alteración renal, permitiría instaurar un tratamiento adecuado, que lograría mejorar el manejo de la enfermedad, aumentando la tasa de supervivencia y mejorando la calidad de vida de los pacientes ⁽⁴⁾.

El objetivo de esta revisión es identificar la importancia a futuro de la cistatina C como biomarcador gold estándar para la determinación de problemas renales agudos en caninos debido a su alta especificidad y evaluación a tiempo de poblaciones en riesgo y disminuyendo la mortalidad, todo ello con respecto a los anteriores biomarcadores mencionados que se encuentran en estudio. Se propone investigar estos biomarcadores debido a su alta posibilidad en cuanto a la sensibilidad y especificidad para un mejor diagnóstico de problemas renales en caninos, ya que actualmente los que se utilizan requieren mucho tiempo y mano de obra, por ende, no se usa de forma rutinaria en la práctica, como lo es la TFG (tasa de filtración glomerular), prueba de oro en función renal. Por otra parte, la creatinina sérica y la urea no son lo suficientemente específicas y sensibles para una detección temprana. Por ello se apunta a la cistatina C como una prueba Gold standard, en beneficio de la ciencia y tecnología.

Esta revisión, contribuye académicamente en cuanto a nuevos conocimientos acerca de este biomarcador y su importancia, puesto que no existen mayores estudios de esta temática en Colombia y de esta forma se contribuye a mejorar el manejo de los problemas renales por parte de los médicos veterinarios, lo cual permite realizar un diagnóstico en una etapa temprana y de esta manera se evitan complicaciones de estas patologías que puedan llevar a la muerte a los caninos.

Biomarcadores apropiados en la enfermedad renal aguda

Existen algunos criterios que los biomarcadores deberían cumplir para que sean elementos de confianza y precocidad diagnóstica. Dentro de las características que éstos deben tener, es que provea información adicional a la que existe en la actualidad, que no sea invasivo, que obtenga resultados rápidos de sensibilidad y especificidad alta, que tenga valores específicos de función normal o anormal del riñón, que pueda distinguir entre lesión intrínsecamente renal y azotemia prerrenal, que genere una idea de la etiología de la lesión, que logre diferenciar entre ERA y ERC, que sea específica para la lesión renal que se encuentre concomitante con alteraciones en otros órganos, que indique severidad de la ERA, que dé una idea del tiempo de exposición al factor etiológico y que sirva como monitoreo durante las terapias de recuperación ⁽⁵⁾.

Sin embargo, en diversos estudios se considera la tasa de filtración glomerular como el mejor índice para evaluar la función renal, aunque, posee cierta complejidad, no se generan resultados de manera ágil ^(6, 7, 8, 9), por lo cual no se recomienda utilizar. Se sugiere emplear aquellos marcadores renales séricos y urinarios que permiten detección específica del sitio de disfunción renal ⁽¹⁰⁾. Por otra parte, la cistatina C es producida por todas las células nucleadas y se libera a la sangre para ser filtrada en los glomérulos, considerándose por ello un buen detector de fallas renales ⁽¹¹⁾.

Realizar un diagnóstico temprano es un gran desafío, dado que los métodos utilizados actualmente no son totalmente específicos ni sensibles lo cual complica dicho diagnóstico y perjudica la salud del animal. Por lo tanto, en una investigación realizada en la Universidad Sueca de Ciencias Agrónomas, en donde se tomaron 97 caninos a los cuales se les administró la misma dieta y se realizó la respectiva medición de marcadores (Creatinina, dimetilarginina simétrica(SDMA) y Cistatina C) allí se pudo evidenciar que el rendimiento diagnóstico general de creatinina y SDMA como marcadores de disminución de tasa de filtración glomerular eran similares. El rendimiento de la cistatina C fue inferior al de la creatinina y la SDMA. Sin embargo, el uso de SDMA o cistatina C o ambos como complementos de la creatinina puede proporcionar un valor adicional para el diagnóstico de disminución de la TFG ^(12, 13).

Nuevos biomarcadores para la función renal

En la última década se han definido nuevos biomarcadores para la función renal, dentro de los que se encuentran la Cystatina C, (Cys C), Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (N-Gal), y molécula de daño renal 1 (KIM-1) entre otros ⁽¹¹⁾. En cuanto a la progresión de la enfermedad, tanto los nuevos marcadores, Cistatina C sérica, excreción fraccional de electrolitos y proteína fijadora del retinol en orina, como el cociente proteína/creatininas urinarias, han resultado ser buenos marcadores de la evolución de esta enfermedad en el perro, detectando un aumento de su concentración conforme se agravaba la lesión renal ⁽⁴⁾.

Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos NGAL

Las lipocalinas son proteínas pequeñas que se caracterizan por una amplia gama de propiedades de reconocimiento molecular. Dentro de sus funciones se destaca el transporte de retinol, el olfato, el transporte de feromonas y la síntesis enzimática de prostaglandinas ⁽¹¹⁾. La NGAL es una proteína de 25 kDa unida covalentemente a la gelatinasa de los neutrófilos. Se expresa en bajas concentraciones, pero en caso de daño en el epitelio tubular renal, aumenta su expresión. Originalmente se aisló de los gránulos de los neutrófilos polimorfonucleares. Cabe destacar que, en presencia de daño renal, la proteína NGAL se acumula en abundancia en la sangre, la orina y los túbulos proximales distales. Lo cual indica su utilidad en el diagnóstico de enfermedad renal aguda ⁽¹¹⁾. El N-GAL como proteína presente en los neutrófilos, es utilizada principalmente para demostrar que existe un daño renal, consolidándose como un marcador de daño renal agudo ya que sus concentraciones aumentan en orina cuando las células del epitelio tubular sufren alguna lesión. Las concentraciones de esta proteína en orina son elevadas tanto en pacientes con ERC o en pacientes con daño renal agudo pero las de estos últimos son significativamente más altas pudiendo servir su determinación para diferenciar ambos procesos ⁽¹⁴⁾.

Molécula de daño renal (KIM-1)

La KIM es una glicoproteína transmembrana de tipo 1 que no se expresa en el tejido normal del riñón, ni en los fluidos como la orina, pero que tiene expresión significativa en el túbulo proximal posterior a una lesión isquémica o toxicidad ⁽¹¹⁾. Su primer hallazgo se detectó después de 24-48h en el túbulo proximal del riñón en el estado de post isquemia en ratas, mientras que los niveles de creatinina sérica no aumentaron hasta pasados 3,68 días. Estos parámetros han facilitado la identificación de la KIM1 como biomarcador apropiado en lesión renal derivada de toxicidad, especialmente de tipo farmacológico ⁽¹¹⁾.

Retinol-Binding-Protein (RBP)

La RBP es filtrada por el glomérulo renal y posteriormente es reabsorbida en el túbulo proximal. Cuando hay algún daño en las células del epitelio tubular proximal aparecen concentraciones anormales de RBP en orina ya que no se pueden reabsorber. Es una molécula pues que indica y puede dar ideas de dónde existe daño en el riñón, pero su especificidad es baja ya que está afectada por numerosos factores extrarrenales principalmente de origen hepático ⁽¹⁵⁾.

α 1 y β 2 microglobulinas

Ambas son proteínas de bajo peso molecular que participan en procesos antiinflamatorios y son expresadas en todas las células nucleadas. Los niveles de α 1-MG han sido medidos en caninos a través de la metodología western blot; junto a ello, se ha validado un método ELISA para β 2-MG. En caninos se ha evidenciado a través de algunos estudios que la α 1-MG urinaria aumenta en algunas glomerulopatías, y fueron niveles significativamente altos en comparación con caninos clínicamente sanos ⁽⁵⁾. La utilización de la β 2M como medidor biológico tanto de función glomerular como tubular proximal, ha sido reportada frecuentemente en la literatura. La concentración sérica de la β 2M depende del balance entre su producción y la degradación de la proteína ⁽¹⁶⁾.

Biomarcador cistatina C

La cistatina C es una proteína que se elimina por filtración glomerular exclusivamente por lo que se convierte en un marcador endógeno de gran valor a la hora de diagnosticar daño renal. Estudios previos han demostrado que tiene una sensibilidad mayor a la creatinina además de ser más precoz ⁽¹⁷⁾. La cistatina C es producida por todas las células nucleadas humanas y se ha demostrado que es un gen del tipo de limpieza, con niveles de cistatina C en suero que no han mostrado correlación con ningún estado fisiopatológico que no sea GFR (índice de filtrado glomerular) ^(18, 19).

El nivel plasmático de cistatina C puede expresarse como su nivel de generación a partir de células, dieta y su posterior eliminación a través del intestino, el hígado y los riñones. Esta, es una proteína no glicosilada con un peso molecular de 13,3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular ⁽²⁰⁾. Es una inhibidora de la cisteína - proteinasa, producida constitutivamente por todas las células nucleadas y se libera a la sangre para ser filtrada en los glomérulos ⁽¹¹⁾. Aproximadamente el 99% de la Cys-C filtrada

es reabsorbida por el epitelio tubular ⁽⁵⁾. Sin embargo, las células epiteliales tubulares catabolizan lo reabsorbido, por lo que la Cys-C, no vuelve a circular ⁽⁶⁾. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja.

En otros estudios se ha evidenciado que la cistatina C es superior a la creatinina dado que presenta una variación más baja en los resultados expuestos, puesto que es independiente de la edad, el sexo, la masa muscular y la inflamación ^(13, 21, 22, 23). Lo que sugiere que no es necesario calcular rangos que dependen de estas variables ⁽²⁴⁾. Adicionalmente un gran número de investigaciones favorecen la Cistatina C para la estimación de tasa de filtración glomerular ^(25, 26), principalmente en la fase temprana, lo cual permite implementar un tratamiento y de esta manera retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica ⁽²⁷⁾.

Se ha demostrado en diversas investigaciones que la concentración de cistatina C se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastásico, mieloma múltiple y el cáncer colorrectal. También su papel en pacientes con cirrosis hepática no se ha verificado ampliamente ⁽²⁸⁾. No obstante, es necesario la realización de más estudios en este campo para poder discernir si el aumento de la concentración sérica de cistatina C es debido al proceso tumoral en sí o al deterioro de la función renal ⁽²⁹⁾.

En medicina humana ya se ha establecido que la CisC tiene un mejor valor diagnóstico renal y de determinación de la TFG que la creatinina sérica ⁽²¹⁾. Las características que llevan a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal, son que posee una constante producción y concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG. También, esta proteína presenta una baja variabilidad intraindividuos, no genera uniones proteicas, no tiene secreción tubular, no se genera reabsorción tubular si no existe catabolismo de la proteína ⁽³⁰⁾. En la evaluación de la función glomerular, la Cistatina C sérica ha demostrado ser un marcador de lesión renal tan precoz como la ratio proteína/creatinina en orina. Además, resultó ser más específico que esté y que la urea y la creatinina sanguíneas debido a que no se vio tan influenciado por otros factores extrarrenales que sí influyeron en los marcadores tradicionales ⁽⁴⁾.

La cistatina C se puede medir en orina o suero canino. Las concentraciones de cistatina C urinaria o sérica se suelen elevar significativamente en perros con enfermedad renal aguda en comparación con aquellos que no la tenían, y se correlacionaron fuertemente con la TFG medida por el aclaramiento de creatinina o iohexol tanto en perros sanos como en aquellos con

enfermedad renal ⁽¹⁾. Esto generaría una sugerencia de marcador de evaluación que algunos autores lo han postulado como un marcador sensible y con valor predictivo, incluso sobre la creatinina en relación con el índice de la TFG ⁽¹¹⁾.

Fisioanatomía renal en caninos

Los riñones son órganos pares, de color marrón-rojizo, forma de alubia y superficie lisa, que se encuentran bajo el techo de la cavidad abdominal, a ambos lados de la columna vertebral. El riñón derecho se encuentra más craneal que el izquierdo, y siempre están rodeados de una cápsula de grasa perirrenal que los protege ⁽³¹⁾.

El parénquima renal está envuelto de una firme cápsula de fibras colágenas (cápsula fibrosa) y en el borde medial de cada riñón hay una hendidura donde se inserta el hilio renal que conduce a un espacio hueco interno, el seno renal. Este último alberga el dilatado comienzo de la vía excretora, la pelvis renal, el uréter, tejido graso, los vasos y los nervios ⁽³¹⁾.

El parénquima renal puede subdividirse en:

- Corteza del riñón: Es de color marrón-rojizo y finamente granulada. Se encuentra recorrida por líneas radiales, por donde discurren las arterias interlobulillares. Estas arterias, junto al parénquima que las rodea, constituyen los lobulillos corticales ⁽³¹⁾.
 - Parte convoluta (zona externa).
 - Parte radiada (zona interna o yuxtaglomerular).

- Médula del riñón:
 - Zona externa con la base de la pirámide.
 - Zona interna con la papila renal.

Los vértices de las pirámides medulares se fusionan en la cresta renal. En el perro y en el gato, entre las pseudopapilas ubicadas en posición dorsal y ventral, se introducen dilataciones desde la pelvis renal, que están divididas por los vasos sanguíneos interlobulares ⁽³¹⁾. Cada pirámide medular junto a la cortical externa forma un lóbulo renal. Los riñones están compuestos por nefronas (unidad funcional del riñón), que se definen como un sistema canalicular de túbulos que incluyen la cápsula de Bowman y el glomérulo (Figura 1). Este último se encuentra formado por asas capilares, que forman una delicada red capilar glomerular, procedente de una pequeña

arteriola aferente. El glomérulo se introduce en la parte inicial de la nefrona, formando una cápsula de pared doble: la cápsula glomerular o cápsula de Bowman. El glomérulo, junto con esa cápsula forman lo que denominamos el corpúsculo renal o de Malpighi; estos corpúsculos se encuentran distribuidos uniformemente por la corteza renal ⁽³¹⁾ (Figura 1). Siguiendo a esta cápsula, se presenta el sistema tubular renal, cuyos túbulos se subdividen en varios segmentos:

- Segmento contorneado proximal.
- Asa de Henle.
- Túbulo contorneado distal.
- Túbulo colector.
- Conducto papilar.
- Área cribosa (que desemboca en la pelvis renal).

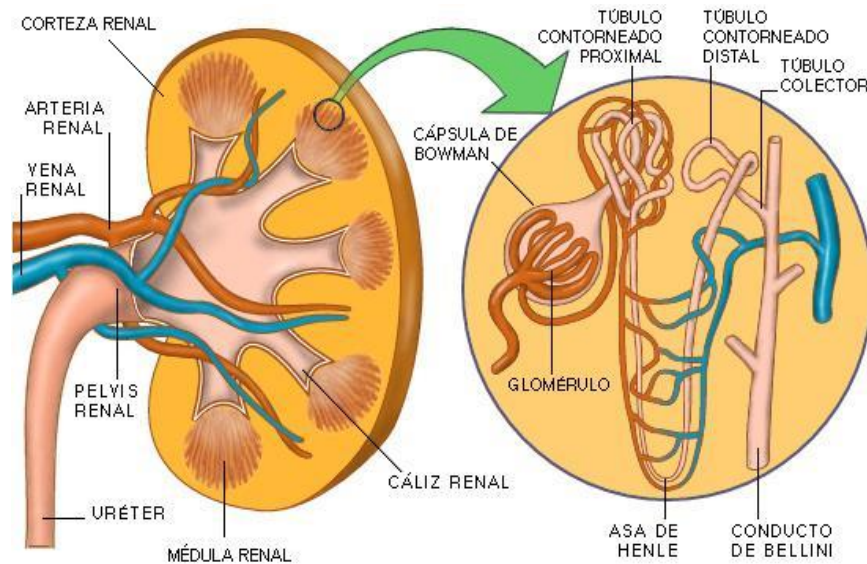


Figura 1. Aparato circulatorio y excretor ⁽³²⁾.

Fisiología renal

El riñón, en resumen, se encarga de la eliminación de desechos y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, y en esta función intervienen tres mecanismos principales ⁽³¹⁾:

Filtración glomerular

La sangre que sale del corazón por minuto (gasto cardíaco) es recibida por los riñones pasando por entre los glomérulos renales, volumen que se denomina tasa de filtración glomerular. Así mismo, la presión de filtración es uno de los factores determinantes para que el plasma de la sangre pase por entre la membrana glomerular. Por lo tanto, la presión puede ser de dos orígenes: del agua conocida como presión hidrostática o proveniente de las proteínas llamada presión oncótica ⁽³³⁾.

La presión resultante o presión eficaz de filtración (PEF) es la suma algebraica de todas estas presiones ⁽³³⁾.

El riñón posee un mecanismo de autorregulación de manera que, ante cambios de presión que oscilan entre 80 y 180 mmHg, el flujo sanguíneo y la filtración glomerular se mantengan constantes. Un aumento de la presión en la arteria renal desencadena una vasoconstricción en la arteriola aferente impidiendo de esta manera que la presión en los capilares glomerulares se incremente; por el contrario, si la presión en la arteria renal desciende, la arteriola aferente se vasodilata para mantener la presión y el flujo constante ⁽³³⁾.

Reabsorción y secreción tubular

El filtrado glomerular luego de pasar por la cápsula de Bowman pasa por el tubo contorneado proximal, en donde se reabsorbe el 80% de sustancias como sodio, agua, glucosa, aminoácidos, urea, calcio. Posteriormente en el tubo contorneado proximal se reabsorbe desde el 67% hasta el 80% del sodio, cloruro ⁽³³⁾.

El Asa de Henle posee una porción descendente y gruesa la cual es muy permeable al agua, más o menos permeable a la urea, el sodio, el cloruro y otros iones y a porción ascendente y delgada no es permeable al agua ni a la urea, pero si posee bombas para la eliminación de cloruro. En esta parte de la nefrona el filtrado se torna muy concentrado y se crea un mecanismo que se ha denominado contracorriente, en el cual la osmolaridad del filtrado cambia desde muy baja en el asa descendente a muy alta en el ascendente de manera que las circunstancias son muy cambiantes en éstas áreas del riñón por lo que los factores que determinan la reabsorción de una sustancia pueden variar. La parte gruesa del asa de Henle forma parte del aparato yuxtglomerular que está compuesto por la mácula densa, las células yuxtglomerulares de la arteriola aferente y las células mesangiales ⁽³³⁾ (Figura 2).

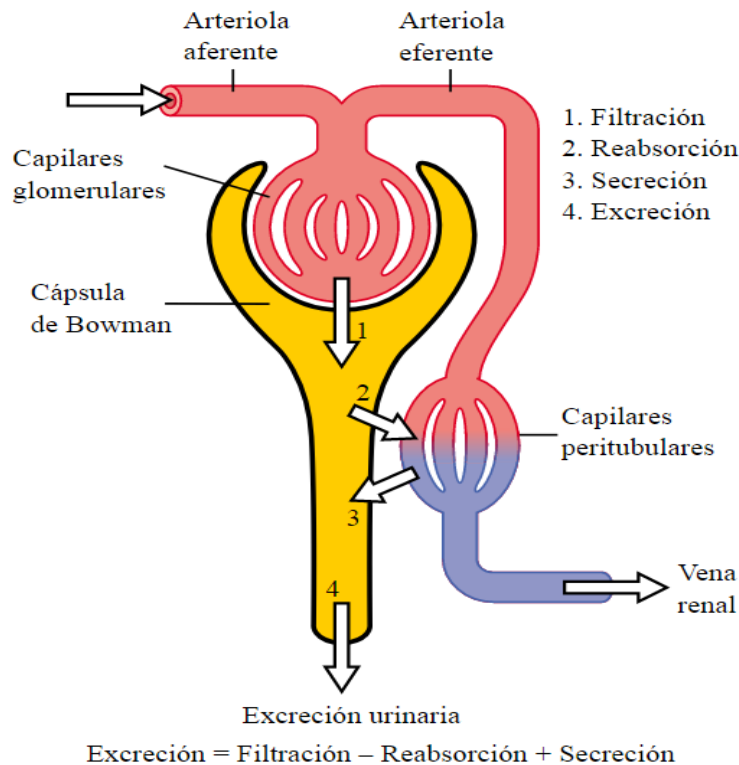


Figura 2. Fisiología de la nefrona. (2016) ⁽³⁴⁾.

Las células de la mácula densa se encargan de vigilar el volumen del filtrado glomerular y la concentración de sodio. Si la concentración de este ión es menor, las células de la mácula densa pueden generar una dilatación de las arteriolas glomerulares aferentes para incrementar el flujo al glomérulo, estimular a las células yuxtaglomerulares para que liberen renina a la circulación. Esta hormona convierte el angiotensinógeno que está presente en el torrente sanguíneo en angiotensina I, un agente vasoconstrictor. A su vez en el pulmón, se convierte en angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que es una potente vasoconstrictora de las arteriolas eferentes. Así mismo, la angiotensina II estimula las células de la corteza suprarrenal para producir aldosterona que actúa sobre el túbulo contorneado distal. Por lo tanto, los mecanismos anteriormente mencionados incrementan la presión de filtrado glomerular ⁽³³⁾.

Es de resaltar que todos los elementos que son reabsorbidos en las diferentes partes de la nefrona pasan al sistema circulatorio y los cambios en la osmolaridad se mantienen tanto para el sistema de tubos del riñón como para el de los capilares sanguíneos ⁽³³⁾.

Excreción renal

La función final del sistema renal es excretar la orina. De esta función se encargan los conductos excretores como lo son los cálices renales, los uréteres, la vejiga y la uretra ⁽³³⁾.

Daño renal agudo en caninos

Cuando se refiere a una enfermedad renal aguda, es aquella patología la cual se caracteriza por una disminución repentina ya sea en horas o semanas del filtrado glomerular lo cual se origina por la incapacidad del sistema renal para excretar productos de desecho metabólicos como lo son la urea y creatinina ⁽³⁵⁾ lo que se conoce con el nombre de azotemia junto con desbalances hidroelectrolíticos y ácido-base, que se reflejan en la concentración de la orina presentando oliguria en la mayoría de los casos.

Asimismo, la azotemia puede ser producida por varias causas que, dependiendo su origen, generan diferentes afectaciones a nivel renal, por lo cual se clasifican en tres tipos:

Prerrenales

La azotemia prerrenal o hemodinámica se desarrolla en respuesta a una reducción de la perfusión renal, que a su vez genera una disminución de la tasa de filtración glomerular. Cuando ocurre un descenso de la presión o la disminución del volumen sanguíneo que llega al riñón, se activa el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ambos, estimulan al riñón provocando una respuesta fisiológica que consiste en reducir la producción de orina, reteniendo sodio y agua, para mantener la presión y el volumen sanguíneo con la finalidad de permitir que órganos como el corazón y el cerebro no se vean afectados a esto se denomina “oliguria fisiológica”, la cual se presenta junto con una densidad urinaria aumentada y azotemia. En un principio, las nefronas se mantienen intactas, lo que permite la recuperación rápida de la función renal una vez restaurada la perfusión. Las causas más comunes de disminución de la perfusión renal son la deshidratación, hipotensión, shock, y la reducción del gasto cardíaco ⁽³⁶⁾.

Renales - intrínseca

Cuando ocurre una hipoperfusión severa y prolongada sumada a la causa prerrenal, genera lesiones del parénquima, particularmente en los túbulos, donde se producirán lesiones primarias dando como resultado una enfermedad renal aguda intrínseca ⁽³⁶⁾.

Posrenales

La azotemia posrenal es consecuencia de la obstrucción del flujo de orina desde las vías urinarias al organismo, generando una reducción de la TFG y el aumento de la presión en el riñón, a su vez, esta elevación en la presión rompe el equilibrio de las presiones hidrostáticas y oncóticas que determinan la filtración glomerular, lo que lleva a la disminución de la TFG. El deterioro renal es directamente proporcional al tiempo transcurrido, al grado y la localización de la obstrucción. Cuanto más tiempo transcurre y cuanto más alta sea la obstrucción, mayor será el daño renal. Las causas que generan una azotemia posrenal son obstrucción uretral producida por urolitiasis, tapones mucosos, coágulos sanguíneos, neoplasias, detritos por pielonefritis y ruptura de las vías del tracto urinario ⁽³⁶⁾ (Figura 3).

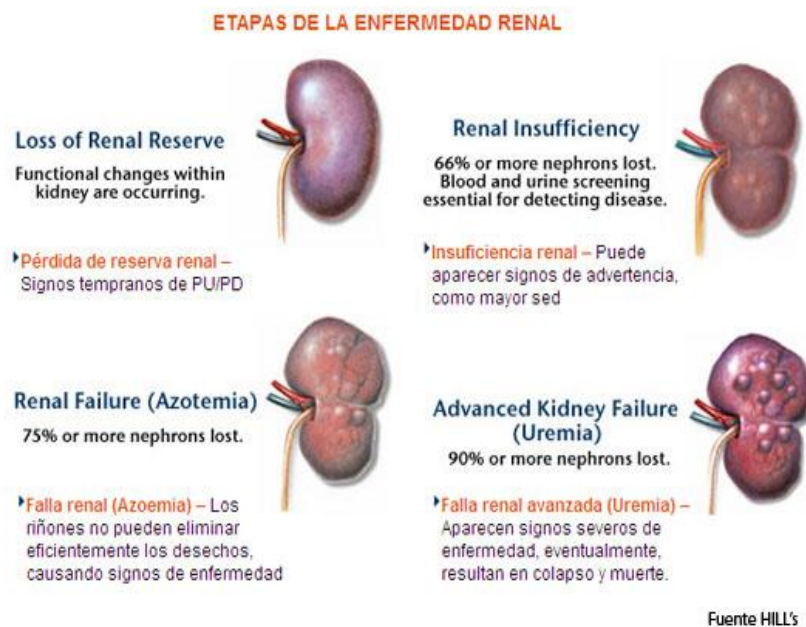


Figura 3. Problemas renales en perros y gatos y su tratamiento ⁽³⁷⁾.

Fases de la Enfermedad Renal aguda en perros

Fase de iniciación

Ocurre cuando existe la presencia de una lesión renal continua y se observa una disminución de la producción de orina o azotemia.

Esta fase puede durar de horas a días, es así como se observa un daño en los túbulos individuales, pero la función renal sigue siendo la adecuada, por esta razón suele ser clínicamente silenciosa, por lo cual no hay signos clínicos evidentes y además los biomarcadores convencionales son demasiado insensibles como para revelar la lesión o para que se piense en la necesidad de intervenir ⁽³⁶⁾.

Fase de extensión

En este momento, la isquemia, la hipoxia, la inflamación y la lesión celular continúan hasta causar apoptosis y/o necrosis celular. De esta forma, la TFG disminuye, se pierde la capacidad de concentración de la orina y aparece oliguria culminando esta etapa. Del mismo modo, las células epiteliales menos afectadas pierden el borde en cepillo de la superficie apical junto con la capacidad de polarización y se desprenden de la membrana basal. Estas lesiones subletales pueden disparar vías intrínsecas que inicien la muerte celular por necrosis o apoptosis ⁽³⁶⁾.

A continuación, se enumeran los eventos que ocurren en el endotelio para una mejor comprensión:

- Las células endoteliales normales liberan sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico, prostaglandina E2 y prostaciclina y vasoconstrictoras como endotelina, prostanoides y componentes del sistema renina-angiotensina que permanecen en equilibrio para mantener el tono vascular ⁽³⁶⁾.
- La vasoconstricción intrarrenal es consecuencia del daño isquémico y/o tóxico que causa un desequilibrio entre tales sustancias que favorece la vasoconstricción ⁽³⁶⁾.
- Los tóxicos interfieren con las funciones esenciales de las células alterando las vías metabólicas de producción de adenosin trifosfato (ATP). De la misma forma la isquemia renal produce hipoxia celular y deficiencia de sustratos, lo que conduce a la depleción de ATP, con la pérdida de energía resultante, disminuye la actividad de bombas de transporte dependientes de ATP (bomba Na/K), generando una disminución del transporte celular transmembrana con pérdida de gradiente iónico, que conduce al aumento de la concentración de solutos intracelulares, produciendo hinchazón celular con daño del citoesqueleto. Este daño endotelial junto con la vasoconstricción, genera interacción entre el endotelio y los eritrocitos provocando el estancamiento de estos últimos y limitando la llegada de oxígeno al epitelio tubular, exacerbando la alteración ⁽³⁶⁾.

- El daño de las células endoteliales genera una respuesta inflamatoria con producción de citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno que aumentan su permeabilidad ⁽³⁶⁾.
- Estas citocinas a su vez inducen quimiocinas que atraen macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y linfocitos T a la zona. En un círculo de retroalimentación positiva, las células inflamatorias reclutadas generan más citosinas y especies reactivas de oxígeno, exacerbando la respuesta inflamatoria y causando mayor daño tisular en el endotelio vascular y epitelio tubular. La tumefacción del epitelio tubular y el endotelio vascular producen obstrucción tubular y congestión, respectivamente. Estos sucesos comprometen el flujo tubular y la perfusión del parénquima sensible al oxígeno ⁽³⁶⁾.

Fase de mantenimiento

Representa el periodo de lesión del parénquima renal. Usualmente, la lesión intrínseca es una Necrosis tubular Aguda (NTA), cuya consecuencia directa es la reducción persistente de la TFG y de todas las funciones de las células tubulares con aparición de azotemia, falta de concentración urinaria y producción variable de orina. Así mismo es importante destacar que a la histopatología la necrosis no es el rasgo más prominente, en cambio, se observan por todo el riñón focos tubulares con lesiones degenerativas, apoptóticas. Esta fase comienza con la aparición de los signos polisistémicos de uremia, la producción de orina suele ser variable, puede producirse oliguria, anuria, poliuria o cursar con producción normal de orina ⁽³⁶⁾ y acompañado de una disminución de la filtración glomerular. Adicionalmente el animal desarrolla uremia y como consecuencia puede presentar debilidad muscular ⁽³⁵⁾.

Fase de recuperación

En esta fase se empiezan a reparar las lesiones renales, se restablece la función y comienzan a mejorar las consecuencias polisistémicas de la disfunción renal. Esta fase puede durar de días a meses. Así mismo, la recuperación renal depende de la normalización de las células con lesiones subletales, de modo que recuperen su polaridad y de la migración de aquellas viables hacia la membrana basal. También deben eliminarse células necróticas y generar más células para repoblar el epitelio tubular ⁽³⁶⁾.

Posteriormente el paciente empieza a presentar poliuria la cual se produce por eliminación de solutos acumulados, aumento de la filtración glomerular y la expulsión y/o disolución de los cilindros de la luz tubular, dando lugar a una lenta recuperación de las células tubulares. Aunque no pueden producirse nuevas nefronas y las dañadas de forma irreversible no se pueden reparar, la hipertrofia funcional de las nefronas supervivientes puede compensar

adecuadamente la pérdida y restablecerse la función. Es importante destacar que la poliuria no siempre indica una vuelta a la normalidad y que en aquellas enfermedades normo o poliúricas, la recuperación se verifica al disminuir los compuestos nitrogenados en sangre. En algunos casos, el epitelio tubular no se regenera, ni el riñón se recupera del daño sufrido y los eventos patológicos progresan generando fibrosis intersticial, el rasgo predominante de la transición a enfermedad renal crónica ⁽³⁶⁾.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC), puede ser definida como la disminución de la funcionalidad renal, expresada en un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG); esta variación en la funcionalidad puede presentarse en uno o ambos riñones y tener cursos superiores a los tres meses de prevalencia. En clínica de pequeños animales, la casuística ante pacientes renales señala que la ERC es la patología renal más frecuente en estas dos especies, con prevalencias mundiales entre el 0,5% y el 1,5% en caninos y el 1% y el 3% en felinos, y que las edades avanzadas son las más afectadas, con frecuencias en pacientes geriátricos del 10% en caninos y hasta del 35% en felinos; debido a la pérdida funcional de las nefronas lo cual genera anomalías en procesos como filtración, excreción y secreción de sustancias ⁽³⁰⁾ aun así, se ha reportado que la ERC puede afectar a animales de cualquier edad ⁽³⁸⁾. Así mismo, se ha observado un índice de correlación estadística entre el aumento de edad y el riesgo de morir por ERC ⁽¹¹⁾, lo cual demuestra que la edad es un factor de riesgo para padecer una enfermedad renal.

Dada la gran capacidad de reserva del riñón, debe perderse al menos entre el 60 y el 70% de la función renal normal antes de que aumente la azotemia (aumento de las concentraciones de urea o de creatinina y de otros subproductos nitrogenados en la sangre), aunque puede haber cierta hipertrofia de las nefronas ⁽³⁰⁾ durante la primera fase de disminución de la reserva renal. En este estadio, el paciente no presenta ningún síntoma clínico, aunque puede observarse una disminución de la capacidad de concentración de la orina. Existen varios factores que pueden contribuir al desarrollo de la ERC; se ha reportado que enfermedades renales (glomerulonefritis y nefropatías), infecciones, toxinas, medicamentos, hipertensión y aterosclerosis, entre otros, aumentan el riesgo de que un paciente en algún momento de su vida pueda desarrollar ERC; sin embargo, en muchos de los casos no se puede identificar a ciencia cierta el causante de la ERC; aun así, se ha reportado que en animales jóvenes estaría relacionado con problemas congénitos ^(38, 39).

Cistatina C y enfermedad renal en caninos

En los últimos años, la cistatina C en suero (SCysC) ha sido ampliamente investigada como un biomarcador potencial de la tasa de filtración glomerular (TFG). Un estudio en medicina veterinaria sugirió que este analito tenía una mejor sensibilidad y un valor predictivo negativo más alto en comparación con la creatinina para documentar la disminución de la TFG ⁽⁴⁰⁾. Este interés se basa en su utilización como un marcador endógeno para reemplazar o suplementar a la creatinina sérica en la medición del filtrado glomerular estimado (FGe), y como un marcador pronóstico para la predicción de eventos clínicos. Actualmente existen suficientes evidencias que demuestran una mayor sensibilidad de la cistatina C para la predicción de acontecimientos clínicos en comparación con la creatinina sérica o con el FGe mediante creatinina. Hay sin embargo menos certezas en sus ventajas sobre la creatinina sérica para la medición del FGe ⁽²⁰⁾.

La detección precoz de la enfermedad renal en sus grados más leves sería muy útil para comenzar con un tratamiento de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo, lo que permitirá retardar de esta forma la aparición de la enfermedad renal terminal y la utilización de tratamiento sustitutivo. Una de las principales preocupaciones es que la enfermedad renal progresiva cursa en la mayoría de los casos de manera asintomática ⁽⁴¹⁾.

La cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo, más precozmente que la creatinina. Debido a que su concentración sérica se eleva entre las 36 y las 48 horas antes de la concentración de creatinina sérica. Esto sucede porque la cistatina C tiene una vida media más corta y una menor distribución corporal, de ahí que constituya un marcador ideal para medir el funcionamiento renal ⁽⁴²⁾.

Cistatina C en el diagnóstico de la enfermedad renal aguda en caninos

La evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de ERC debe incluir diversas etapas, que busquen encontrar cualquier variación en la funcionalidad renal, con el fin de determinar si se ha iniciado un proceso de deterioro de las nefronas en el riñón. Es de destacar que la creatinina y la urea sérica, por lo general, se encontrarán aumentadas en los pacientes que han llegado con alguna clase de sintomatología, pero en el caso del paciente asintomático pueden presentarse valores normales o, incluso, por factores extrarrenales, como en el caso de pacientes que han perdido masa muscular o alteraciones de fluidos corporales; en este caso se determina que el paciente se encuentra en un Estadio 1 ⁽⁴³⁾.

Estudios recientes sugieren el uso de otras técnicas de diagnóstico que contribuyan a aclarar la funcionalidad renal en pacientes cuyos análisis de creatinina revelan el aumento de esta hasta los límites máximos; para ello se sugiere el análisis de la Cistatina C sérica, como marcador con mayor sensibilidad ante las variaciones en la funcionalidad renal, la cual no sufre influencias de otros factores externos (a diferencia de la creatinina) y es constantemente producida por todas las células nucleadas del organismo y filtradas por el glomérulo ⁽⁴⁴⁾. Aun así, se ha reportado que neoplasias, como los melanomas, pueden aumentar las concentraciones séricas de cistatina C ⁽⁴⁵⁾.

En medicina veterinaria se ha incorporado su uso como validador de la alteración de la TFG a través de inmunoensayos que se encuentran disponibles para medicina humana. Estos inmunoensayos fueron validados para su uso en estudios con caninos debido a un análisis *western blot* que demostró una reactividad cruzada entre los anticuerpos CisC antihumanos y la CisC canina ⁽²¹⁾.

La CisC puede ser determinada en el suero u orina de los caninos, la concentración urinaria o sérica es considerablemente más alta en animales que presentan una enfermedad renal multietiológica en comparación a los que no presentan una enfermedad renal, y tiene una fuerte correlación con la TFG medible a través de la creatinina en caninos sanos y enfermos ^(24, 46). En comparación a la creatinina, se ha determinado que la concentración de CisC es un mejor indicador de lesión renal temprana ⁽¹⁾, a pesar de que se ha demostrado que sí puede presentar variaciones por factores extrarrenales ⁽⁴⁷⁾.

Se ha podido determinar que la cistatina C no tiene la característica de generar adhesión a otros elementos en el plasma, lo que genera un filtrado glomerular sin restricciones ⁽³⁰⁾. Luego del filtrado glomerular, esta proteína es reabsorbida a nivel tubular por endocitosis y luego es catabolizada, sin liberación posterior al flujo urinario en el lumen tubular por secreción. Al momento de producirse un daño tubular, la reabsorción de esta proteína disminuye y se genera mayor presencia a nivel urinario ⁽⁴⁸⁾.

Así como se evidencia en la Tabla 1, la cistatina C demuestra mayores ventajas que la creatinina, la mejor evidencia se da en los niveles de reducción en la TFG estimada (TFGe) que se han asociado con reducciones en la concentración de cistatina C en suero ⁽⁴⁹⁾. También se ha demostrado que la concentración de cistatina C en suero no se altera en ciertas afecciones inflamatorias u otros trastornos del metabolismo ⁽⁵⁰⁾. Además, se ha sugerido que debido a la independencia de la cistatina C de muchos factores que afectan la creatinina sérica, como la

edad, el sexo, la raza y la masa muscular, una ecuación basada en la cistatina C puede ser más útil para detectar la enfermedad renal en los niños, los ancianos y las personas con afecciones que afectan la composición muscular ⁽¹⁸⁾. De acuerdo con muchos de estos hallazgos, por lo tanto, se presume que la cistatina C puede usarse como un nuevo biomarcador junto con la creatinina sérica, o como un reemplazo de la creatinina sérica, para identificar mejor la enfermedad renal en la población general ⁽⁵¹⁾.

Tabla 1. Cuadro comparativo entre la cistatina C y la creatinina ⁽⁵²⁾.

	Creatinina	Cistatina C
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> *Es útil como marcador de filtración glomerular, la creatinina se filtra libremente a nivel glomerular. *La creatinina se produce de forma endógena a partir de creatinina y creatinfosfato como resultado de los procesos metabólicos musculares. *Se elimina por riñón mediante filtración glomerular. *La creatinina sérica aumenta proporcionalmente con la gravedad de la lesión renal. 	<ul style="list-style-type: none"> *Su concentración no se ve influida por la edad, sexo, masa muscular, la raza. *La producen todas las células nucleadas del organismo, se filtra libremente en el glomérulo ya que no se une a proteínas y es reabsorbida en el túbulo proximal. No se secreta en los túbulos y no se excreta por ninguna otra vía. Así mismo, el aumento de la concentración urinaria de cistatina C indica daño tubular renal. *Es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que se eleve la concentración de creatinina sérica.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> *No es un marcador sensible ni precoz de disfunción renal, ya que requiere una disminución de al menos el 50% del filtrado glomerular para que se detecte un incremento en la concentración sérica de la creatinina *La concentración sérica de creatinina depende de múltiples variables, como la masa muscular, edad, sexo, dieta, raza, metabolismo muscular 	<ul style="list-style-type: none"> *Se ve alterada en estados de disfunción tiroidea, se han descrito concentraciones elevadas de cistatina C en pacientes con hipertiroidismo *La concentración de cistatina C se encuentra elevada en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión

Determinación de Cistatina C por métodos analíticos (Penia)

La cistatina C puede determinarse utilizando ensayos automatizados de turbidimetría de látex mejorada con partículas, o mediante inmunonefelometría mejorada con partículas (PENIA) ⁽⁵³⁾. La investigación de los dos métodos ha demostrado que la cistatina C comprobada con el método PENIA tiene una correlación más fuerte con la TFG ⁽²²⁾. Además, se ha informado que el método PENIA es un poco más preciso que el ensayo de turbidimetría mejorada con partículas. También debe considerarse la importancia de asegurar la estandarización del inmunoensayo a medida que avanza la medición de la cistatina C sérica.

Usualmente existen ciertas confusiones a nivel de estos métodos utilizados, sin embargo, cabe destacar que ambas técnicas se basan en la dispersión de la luz, causada por complejos inmunes formados por Cistatina C y partículas de látex recubiertas con anticuerpos policlonales. En el ensayo turbidimétrico, las partículas son partículas de poliestireno y en el ensayo nefelométrico, las partículas son partículas de clorometilstireno. Ambos ensayos usan anticuerpos policlonales de conejo antihumanos Cistatina C ⁽³⁰⁾.

La medición de la concentración de cistatina C circulante se ha evaluado como un marcador de TFG en perros usando inmunoanálisis turbidimétrico mejorado con partículas (PETIA), inmunoensayo nefelométrico mejorado con partículas (PENIA). Ambos fueron validados tanto en suero como en orina ^(1, 54).

Determinación de Cistatina C por métodos analíticos (Petia)

Se ha comprobado que al realizar ensayos turbidimétrico comercial con partículas mejoradas inmunoensayo (PETIA), basado en el uso de anticuerpos antihumanos de cistatina C de conejo para medir la cistatina C en muestras de suero humano, podrían usarse para medir de manera confiable la inmunorreactividad similar a la cistatina C en caninos, en muestras de suero. Además, se evidenció que los niveles de cistatina C entre perros con enfermedad renal clínica fueron superiores a los niveles séricos de Cys-C en perros sanos y perros con enfermedades no renales ⁽⁵⁵⁾, lo que indica que la cistatina en suero canino podría ser un candidato atractivo para la estimación de la TFG.

La principal diferencia entre estos dos métodos es que Penia solo puede usarse con un inmunonefelómetro especializado, mientras que Petia puede usarse con varios analizadores ⁽³⁰⁾.

También se realiza análisis por el método de Western Blot demostrando la reactividad cruzada del anticuerpo anti-cistatina C humano contra la cistatina C canina, validando su uso en estudios caninos. Mientras que un estudio mostró que la edad, el peso corporal y el sexo no afectaron la cistatina C en perros sanos, otro mostró que la cistatina C fue mayor en perros sanos muy jóvenes o viejos y en aquellos de más de 15 kg ⁽¹⁾.

Conclusiones

La Cistatina C cuenta con características que llevan a esta proteína a ser un excelente biomarcador renal ya que posee una constante producción y concentración plasmática en situaciones de ausencia de variaciones de la TFG.

Se puede identificar la importancia a futuro de la cistatina C como Gold estándar para la determinación de problemas renales agudos en caninos debido a su alta especificidad.

Se dice que esta proteína puede usarse como un nuevo biomarcador junto con la creatinina sérica, o como un reemplazo de ella, a fin de que se pueda identificar a tiempo y mejor la enfermedad renal en la población general de caninos en especial aquellos que cuentan con enfermedad glomerular aguda.

Referencias

1. Cobrin A, Abrams A, Dewey C, Kruth S, Blois S. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract* 2013; (54): 647-655.
2. Loor J, Daminet S, Smets P, Meyer E, Maddens B. Biomarcadores urinarios para la lesión renal aguda en perros. *J Vet Intern Med* 2013; 27 (5): 998-1010.
3. Ferguson M, Vaidya V, Bonventre J. Biomarkers of Nephrotoxic Acute Kidney Injury. *NCBI* 2008; 245 (3): 182–193.
4. Navarro Combalía L. Estudio de nuevos marcadores en el diagnóstico de la enfermedad renal en el perro. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, 2013. 93 p.
5. Rey J, Caparrós E. Revisión: Biomarcadores precoces de lesión renal aguda en Medicina Veterinaria. *Rhv.cl* 2017; 15-21.

6. Nishiib N, Iwasa N, Takashimab S, Iwasa T, Iwasa K, *et al.* Serum cystatin C concentration measured routinely is a prognostic marker for renal disease in dogs. *Res Vet Sci* 2018; 119: 122-126.
7. Ferguson T, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a Biomarker for Estimating Glomerular Filtration Rate. *PubMed* 2015; 24 (3): 295-300.
8. Iwasa N, Takashima S, Iwasa T, Nishii N. Evaluation of Monitoring Methods in Asymptomatic Dogs With High Serum Cystatin C Concentrations. *PubMed* 2019; 81 (12): 1730-1734.
9. Von V, Pressler B. An Overview of Glomerular Filtration Rate Testing in Dogs and Cats. *NCBI* 2010; 188 (2): 156–165.
10. Marynissen J, Pascale M, Liesbeth F, Delanghe J, Galac S, Meyer E, *et al.* Long-term follow-up of renal function assessing serum cystatin C in dogs with diabetes mellitus or hyperadrenocorticism. *PubMed* 2016; 45 (2): 9-20.
11. Rosas Arango S, Almonacid C. Utilidad de biomarcadores de perfil renal para el diagnóstico de enfermedad renal en caninos. *Diario de campo* 2015; (8): 43-53.
12. Pelander L, Häggström J, Larsson A. Comparison of the Diagnostic Value of Symmetric Dimethylarginine, Cystatin C, and Creatinine for Detection of Decreased Glomerular Filtration Rate in Dogs. *PubMed* 2019; 33 (2): 630-639.
13. Liu D, Meyer E, Broeckx B. Variability of Serum Concentrations of Cystatin C and Urinary Retinol-Binding Protein, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Immunoglobulin G, and C-reactive Protein in Dogs. *PubMed* 2019; 32 (5): 1659-1664.
14. Steinbach S, Weis J, Schweighauser A, Francey T, Neiger R. Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Dogs with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2016; 28 (2): 264-269.
15. Cowgill L, Polzin D, Elliott J, Nability M, Segev G, *et al.* Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?. *Vet Clin Small Anim* 2016; 46 (6): 995-1013.
16. Fernandez C, Arraque C, Mendez J, Angulo L, Fargier F. Manejo renal de la β_2 microglobulina. Su significado en portadores de la nefronoptosis del adolescente. *SciELO* 2007; 48 (2): 139-145.

17. Lengua D. Evaluación de la utilidad clínica del marcador SDMA dimetil arginina. Tesis de pregrado, Facultad de Veterinaria, Universidad Zaragoza, 2017. 33 p.
18. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez Brú C, et al. Cystatin C as a Marker; of GFR--history, Indications, and Future Research. PubMed 2005; 38 (1): 1-8.
19. Arrebola M, Carrasco J. Nuevos biomarcadores de insuficiencia renal aguda. Educación continuada en el laboratorio clínico (2012). <https://www.seqc.es/download/tema/7/3315/3778230/267174/cms/tema-4-biomarcadores-de-insuficiencia-reanal-aguda.pdf/>.
20. Gallar P, Vigil Medina A, Oliet Palá A. Cistatina C, ¿algo más que la estimación del filtrado glomerular? ELSEVIER 2013; 30 (2): 58-69.
21. Almy F, King D, Brown S. Evaluation of Cystatin C as an Endogenous Marker of Glomerular Filtration Rate in Dogs. J Vet Intern Med 2002; 16 (1): 45-51.
22. Dharnidharka V, Kwon C, Stevens G. Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: A Meta-Analysis. PubMed 2002; 40 (2): 6-221.
23. Stevens L, Schmid C, Greene T. Factors Other Than Glomerular Filtration Rate Affect Serum Cystatin C Levels. PubMed 2008; 75 (6): 60-80.
24. Hirschberger J, Wehner A, Hartmann K. Utility of Serum Cystatin C as a Clinical Measure of Renal Function in Dogs [Internet]. J Am Anim Hosp Assoc 2008; (3): 1-2.
25. Pagitz M, Frommlet F, Schwendenwein I. Evaluation of Biological Variance of Cystatin C in Comparison With Other Endogenous Markers of Glomerular Filtration Rate in Healthy Dogs. PubMed 2007; 21 (5): 42-50.
26. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can Cystatin C Replace Creatinine to Estimate Glomerular Filtration Rate? A Literature Review. PubMed 2007; 27 (2): 197-205.
27. Bostom A, Dworkin L. Cystatin C measurement: Improved detection of mild decrements in glomerular filtration rate versus creatinine-based estimates?. PubMed 2000; 36 (1): 205-207.
28. Ventura S, Cárdenas Fernández M, García M, Coll E, Bermudo C, Cortés M et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev Lab Clin 2011; 4 (1): 50-62.

29. Abdel-Razek W, Mahmoud O, Abo-Raia G, Assem M, El-Azab G. Evaluation of Serum Cystatin C as a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2015; (2015): 30-90.
30. Ghys L, Daminet S, Delanghe J, Lefebvre H, Smets P, et al. Cystatin C: A New Renal Marker and Its Potential Use in Small Animal Medicine. *J Vet Intern Med* 2014; (4): 1152–1164.
31. Villagra D. Aplicación de la imagenología a la clínica del aparato urogenital canino. Tesis de pregrado. Facultad de Veterinaria, Universidad de León. 2017; 216 p.
32. Aparato circulatorio y excretor. [Image]. citado el 27 de abril de 2021. Disponible en: http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/3ESO/aparato_circulatorio/contenidos_10.htm
33. Gustavo Ramón S. Sistema renal y actividad física, Conocimiento corporal. IV Apuntes de Clase. Viref; 7-11.
34. Wikipedia. Fisiología de la nefrona. (2016). [Image]. citado el 27 de abril de 2021. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_urinario_humano#/media/Archivo:Physiology_of_Nephron_es.svg
35. Leon Martínez M. Insuficiencia renal su concepto, clasificación, síntomas y repercusiones en el cuerpo de los animales domésticos. Tesis doctoral, Universidad Técnica de Machala, 2019. 57 p.
36. Sabbatini M, Paludi A, Castro E. Insuficiencia renal aguda: un diagnóstico precoz para una resolución exitosa. *UNICEN* 2017; 15-26.
37. Asociación Protectora de Animales y Plantas de Burgos. Problemas renales en perros y gatos y su tratamiento [Internet]. [citado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: http://protectoraburgos.es/p_robblemas-renales-en-perros-y-gatos-y-su-tratamiento/
38. González Castillo L, Sanmiguel Plazas R. Acercamiento a la enfermedad renal crónica en caninos y felinos geriátricos. *Rev .uptc* 2018; 15 (2): 71-81.
39. Pibot P, Biourge V, Elliott D. Insuficiencia renal crónica: importancia de la nutrición. *Ivis.org*. 2008; 2: 20-130.

40. Berlato D, Benchekroun G, Archer J, Monti P. Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *J Small Anim Pract* 2012; (53): 254–259.
41. González Borges D, Benavides A, Rodríguez Jiménez Y, Hernandez Palet I, Martinez I, *et al.* Use of Cystatin C Biomarker in Patients with Possible Renal Failure. *Rev finlay.* 2020; 9 (4): 1-7.
42. Castellanos R, Vidalita T, Luigi M *et al.* Influencia de la masa corporal sobre la concentración sérica de creatinina en perros adultos de la parroquia de San José, municipio de Valencia, edo, Carabobo, Venezuela. *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XIX, Nº 1, (2009): 25 - 30.*
43. Lees GE. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Pubmed* 2004; 34 (4): 85-115.
44. Antognoni M, Siepi D, Porciello F, Fruganti G. Use of serum cystatin C determination as a marker of renal function in the dog. *Vet Res Commun* 2005; 29 (2): 265-267.
45. Braun J, Perxachs A, Pe'Chereauf D, De La Farge F. Plasma Cystatin C in the dog:, reference values and variations with renal failure. *Comp Clin Path* 2002; 11: 44-49.
46. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the Measurement of Serum Cystatin C by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Humans as a Marker of the Glomerular Filtration Rate in Dogs. *J Vet Med Sci* 2009; 71 (9): 76-100.
47. Knight E, Verhave J, Spiegelman D, Hillege H, De Zeeuw D, *et al.* Factors Influencing Serum Cystatin C Levels Other Than Renal Function and the Impact on Renal Function Measurement. *ELSEVIER* 2004;65(4):21-40.
48. Castaño Bilbao I, Slon Roblero F, Garcia Fernandez N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. *Análisis de la orina . NefroPlus* 2009; 2 (1): 1-62.
49. Ferguson M, Waikar S. Established and Emerging Markers of Kidney Function. *Clin Chem* 2012; 58 (4): 680–689.
50. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A *et al.* Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine *Kidney International* 1995; (47): 312-318.

51. Martínez Méndez P, Martínez Padua I, Martínez Padua P. Caracterización de la función renal en perros. *Scielo* 2012; (23): 73-82.
52. Ramírez L, Albarracín L, Castillo D, Bueno J, Aguilera A. Cystatin C vs conventional markers of renal function: an update. *SaludUninorte* 2019; 35 (1): 110-123.
53. 53 Finney H, Newman D, Gruber W, Merle P, Price C. Initial Evaluation of Cystatin C Measurement by Particle-Enhanced Immunonephelometry on the Behring Nephelometer Systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43 (6 Pt 1): 22-90.
54. Jonkisz P, Kungl K, Sikorska A. Cystatin C Analysis in the Dog: A Comparison of Turbidimetric and Nephelometric Assay Results. *PubMed* 2010; 58 (1): 59-67.
55. 55 Jensen A, Bomholt M, Moe L. Preliminary Evaluation of a Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA) for the Determination of Serum Cystatin C-Like Immunoreactivity in Dogs. *J Vet Med Sci* 2008; (30): 86-90.