

COMUNICACION BREVE

Aclaramiento de la creatinina endógena en la insuficiencia renal crónica por aminoglucósidos en el perro

M. B. García Rodríguez, I. Díez Prieto, C. C. Pérez García, M. J. Cano y P. García Partida *

Departamento de Medicina Veterinaria. Universidad de León. 24071 León.

* Departamento de Patología Animal. Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

El procedimiento más frecuentemente utilizado para la obtención de insuficiencia renal crónica (IRC) ha sido la ligadura arterial (en grado variable), seguida de nefrectomía contralateral, siendo el animal más empleado la rata. Otros modelos experimentales, que utilizan otras especies u otros procedimientos de obtención de la IRC, han tenido menos éxito. La utilidad de estos otros modelos se ha visto limitada por la disponibilidad de los animales y por la posibilidad de obtener pruebas sencillas y suficientemente fiables del grado de afectación renal.

El perro constituye un buen modelo experimental, pudiéndose valorar la función renal mediante algunos marcadores bioquímicos asequibles y fiables: [niveles plasmáticos de urea (Pu) y creatinina (Pcr), aclaramiento de la creatinina endógena (Ccr)]. El problema principal de este modelo, además de las necesidades de infraestructura y mantenimiento, deriva del hecho de que en la IRC producida mediante la combinación de ligadura y nefrectomía la elevación de la Pcr sólo es importante inmediatamente después de la operación, para después reducirse paulatinamente a medida que la función renal se estabiliza y se produce el crecimiento renal compensatorio¹.

El objetivo de este trabajo ha sido presentar la evolución de los niveles de Pu y Pcr, así como el Ccr, en

un modelo experimental de IRC en el perro obtenido mediante administración de sulfato de neomicina², valorando tanto el interés de este modelo para el estudio de los trastornos metabólicos asociados a la presencia de uremia progresiva como cuál es el momento más adecuado del período de progresión de la IRC para dicho estudio.

Material y métodos

Se han utilizado 13 perros (*Canis familiaris*) de raza Beagle mantenidos de acuerdo con las condiciones que regulan en nuestro país la experimentación y protección animal^{3,4}.

A los cuatro meses y medio de edad se conformaron, al azar, dos lotes: un lote testigo, formado por cuatro perros, y un lote problema, formado por nueve perros. Los animales pertenecientes al lote problema recibieron dosis intramusculares de 60 mg/kg de peso vivo de sulfato de neomicina en días alternos². En todos los casos se utilizó un alimento con un contenido proteico considerado como normal para esta especie (21 % de proteína bruta).

Se procedió a tomar muestras mensuales de sangre (siempre por la mañana, tras la salida de los animales de la jaula metabólica, después de un ayuno de al menos 24 horas) y orina de 24 horas. Para la recogida de las muestras de orina se utilizaron jaulas metabólicas, no proporcionando al perro ese día más que agua *ad libitum* (en todos los casos, antes de la introducción del animal en la jaula metabólica se procedió al vaciamiento de la vejiga, repitiendo la operación al finalizar el período de estancia en la jaula, para cuantificar exactamente la cantidad de orina producida en las 24 horas).

La Pu y la Pcr y la creatinina en orina (Ucr) se determinaron colorimétricamente (Spectronic 601, Milton Roy) mediante la reacción de Berthelot modi-

Recibido: 16-II-94.
En versión definitiva: 9-VI-95.
Aceptado: 15-VI-95.

Correspondencia: Prof. Dr. C. C. Pérez García.
Departamento de Medicina Veterinaria.
Universidad de León.
Campus de Vegazana.
24071 León.

ficada-ureasa (Urea-Kit S 180, BioMérieux) y tras la reacción con el ácido pícrico (Creatinine Cinétique, BioMérieux). A partir de la Pcr, la Ucr, la diuresis (V) y el peso (p) se calculó el Ccr según la fórmula clásica [$Ccr = Ucr \times V/Pcr \times p$].

El estudio estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa informático Statgraphics 5,0, efectuándose un análisis de significación mediante la t de Student (obteniendo cada semana dentro de los dos lotes el valor medio, la desviación estándar y el nivel de significación para cada uno de los parámetros estudiados).

Resultados

Los niveles de Pu en los animales testigos se mantuvieron muy estables a lo largo de todo el experimento. En el lote con IRC se observó un progresivo y paulatino incremento de los valores de urea plasmática, incremento que ya se hizo significativo a las cuatro semanas del inicio del experimento (fig. 1).

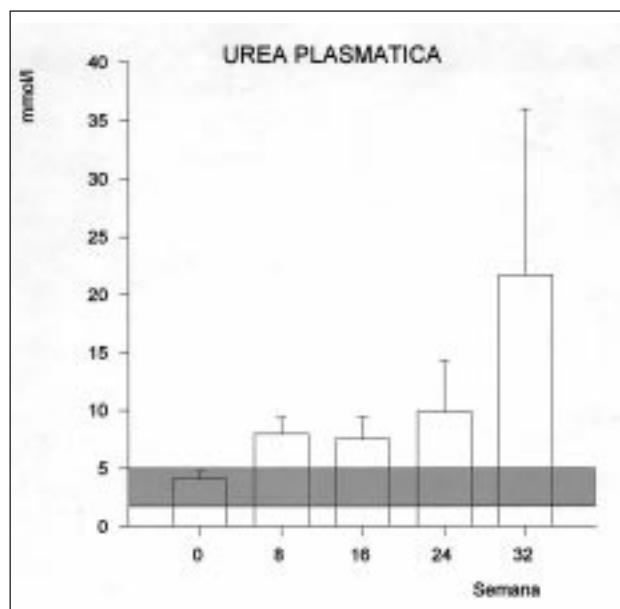


Fig. 1.—Evolución de la urea plasmática en perros con IRC experimental (valor medio \pm desviación estándar). El rango de normalidad se señala mediante la franja sombreada.

Los valores de Pcr en los animales testigo se encontraron dentro de los considerados como normales en la literatura. En los animales con IRC asistimos a un aumento paulatino y continuado de la creatinemia, que empezó a adquirir significación estadística ($p < 0,05$) la semana 12 del experimento (fig. 2).

Respecto a las cifras de Ccr, hemos apreciado la existencia de una cierta diferencia individual de va-

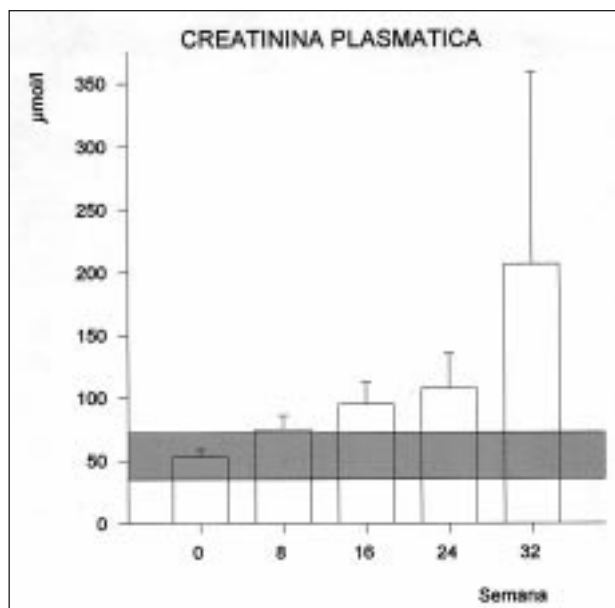


Fig. 2.—Evolución de la creatinina plasmática en perros con IRC experimental (valor medio \pm desviación estándar). El rango de normalidad se señala mediante la franja sombreada.

lores en cada animal testigo a lo largo de las nueve tomas realizadas, oscilando entre 1,02 ml/min/kg y 3,46 ml/min/kg. En los animales problema se observó una progresiva disminución del Ccr a partir de la semana 12, aunque no alcanzó significación estadística hasta la semana 16 (fig. 3).

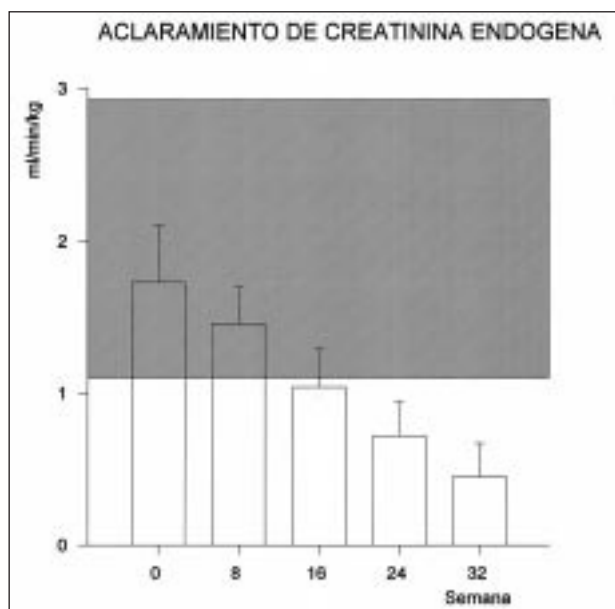


Fig. 3.—Evolución del aclaramiento de la creatinina endógena en perros con IRC experimental (valor medio \pm desviación estándar). El rango de normalidad se señala mediante la franja sombreada.

El cuadro clínico de los animales sometidos a la pauta nefrotóxica originadora de IRC se inició hacia la semana 12 de la experiencia, cuando los animales comenzaron a presentar polidipsia y poliuria marcadas. La anorexia y la pérdida de peso no aparecieron hasta los momentos finales del estudio. En la mayoría de los casos, al finalizar el experimento pudimos comprobar la presencia de úlceras, sobre todo en las porciones finales del paladar.

Discusión

La interpretación de los niveles de Pu obtenidos en animales con IRC debe ser cuidadosa por la gran influencia del contenido proteico de la dieta, el tiempo que ha pasado desde la última comida y el método de análisis.

En el perro, al igual que en patología humana, se ha comprobado que la urea sanguínea se eleva postprandialmente⁵; por ello (especialmente cuando el contenido proteico de la dieta no es bajo) se ha recomendado eliminar el efecto de la alimentación sobre la urea muestreando al menos 18 horas después de la comida⁶. Este hecho parece tener mayor interés en los individuos con función renal deteriorada, en los que el aumento de la urea consecuencia de la dieta es mayor que en los individuos normales⁷. Teniendo en cuenta estos datos, nosotros hemos optado por muestrear este parámetro en los animales al final del período de mantenimiento en la jaula metabólica, momento en el cual aseguramos un ayuno de 24 horas.

Las cifras de urea obtenidas por nosotros desde la semana 4 a la semana 28 nos permitirían ubicar nuestro modelo dentro de lo que Norrdin y colaboradores⁸ denominan moderadamente urémico.

Aun cuando, en general, la interpretación de los valores de la Pcr es más sencilla que la de la urea, no deja de ser necesario hacer algunas consideraciones previas.

Dado que en el perro se han observado aumentos postprandiales de la creatininemia⁵, la elección del período de estancia en la jaula, indicado anteriormente en relación con la urea, resulta también apropiado en este caso.

El método habitual de análisis de la creatinina (picrato alcalino) ha sido objeto de controversia, ya que no se trata de una reacción muy específica, pues puede ser interferida por los cromógenos no creatinina. Sin embargo, dado que éstos no aparecen en la orina del perro y que durante la progresión del fallo renal la concentración sanguínea de estos cromógenos no se incrementa de manera paralela a la creatinina, la determinación de la Pcr por el método del picrato alcalino se vuelve más exacta para estimar el

valor de la creatininemia cuando aumenta el grado de disfunción renal⁹.

Las cifras observadas durante la IRC en nuestro modelo se aproximan a las obtenidas por Polzin y colaboradores¹⁰ en perros Beagle sometidos a una reducción teórica de la función renal en un 80 %, y Lopez-Hilker y colaboradores¹¹ en perros sometidos a una reducción (también teórica) de un 70 % de la función renal.

Como era de esperar, y a diferencia de lo que sucede en la IRC producida mediante combinación de nefrectomía y ligadura, en nuestro modelo experimental la función renal se va deteriorando progresivamente; de ahí que los valores más altos de creatininemia se alcancen en la última semana del experimento.

Para una adecuada interpretación de los valores de función renal determinados a partir del Ccr (como índice de filtración glomerular) es preciso tener en cuenta bastantes factores (técnica de análisis, contenido proteico de la dieta, tiempo desde la última comida y período de tiempo durante el cual fue recogida la orina), lo que justifica que las medidas del aclaramiento renal sólo sean comparables cuando los métodos y protocolos usados en su determinación sean iguales.

A este respecto, los valores hallados en nuestros individuos testigos se asemejan a los obtenidos por Hansen y colaboradores¹², pero difieren de los ya clásicos de Bovée y Joyce¹³ probablemente por el hecho de que éstos alimentan a los animales durante el período de recogida de orina, mientras que en nuestro caso los animales no eran alimentados durante el día de la recogida de orina de 24 horas. Los resultados por nosotros obtenidos en animales con IRC se asemejan, en la última semana del estudio (la 32), a los obtenidos en perros sometidos a una reducción quirúrgica de aproximadamente el 90 % de la masa renal¹⁴; sin embargo, no parece que sea éste el momento más adecuado para la utilización de este modelo por tratarse de una fase demasiado avanzada, en la que la variabilidad es relativamente importante por encontrarse los animales muy cercanos a una situación de coma urémico.

Conclusión

Creemos que este biomodelo de IRC resulta adecuado para el estudio de los trastornos derivados de la retención nitrogenada que se producen a lo largo de la evolución de la enfermedad. Igualmente puede ser útil en la evaluación de otros tipos de trastornos asociados a la uremia, aun cuando ello requerirá comprobaciones más específicas. El período más adecuado para la utilización del modelo parece ser

el que se extiende entre las 20 y 28 semanas de evolución del proceso cuando, desde un punto de vista de la bioquímica plasmática, existe una importante diferencia (estadísticamente significativa) entre la funcionalidad renal de los animales sanos y los que padecen la IRC.

Bibliografía

1. White JV, Finco DR, Crowell WA, Brown SA y Hirakawa DA: Effect of dietary protein on functional, morphologic, and histologic changes of the kidney during compensatory renal growth in dogs. *Am JVet Res* 52 (8):1357-1365, 1991.
2. Díez Prieto I, Pérez García CC, Alonso Díez AJ, García Rodríguez B y García Partida P: Insuficiencia renal crónica: efecto de dos pautas aminoglucosídicas. *Rev Exp Anim* 3 (1):59-64, 1992.
3. Instrumento de Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986. *BOEn.*° 256:31348-31362, 25-X-1990.
4. Real Decreto 223/1988, de 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. *BOEn.*° 67:8509-8512, 18-III-1988.
5. Watson ADJ, Church DB y Fairburn AJ: Post-prandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 42:1878-1880, 1981.
6. Street AE, Chesterman H, Smith GK y Quinton RM. Prolonged blood urea elevation observed in the Beagle after feeding. *Toxicol Appl Pharmacol* 13:363-371, 1968.
7. Finco DR: Kidney Function. En Kaneko JJ (ed.). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4.ª ed. Academic Press, 496-542, San Diego, 1989.
8. Norrdin RW, Bordier P y Miller CW: Trabecular bone morphometry in beagles with chronic renal failure. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 375:169-183, 1977.
9. Finco DR y Duncan JR: Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: A study of 111 cases and review of related literature. *JAVMA* 168 (7):593-601, 1976.
10. Polzin DJ, Osborne CA, Hayden D y Stevens JB: Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *Am JVet Res* 45 (3):506-517, 1983.
11. Lopez-Hilker S, Galcerán T, Chan Y-L, Rapp N, Martin KJ y Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *JClin Invest* 78:1097-1102, 1986.
12. Hansen B, DiBartola SP, Chew DJ, Brownie C y Nagode L: Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets. *Am JVet Res* 53 (3):326-334, 1992.
13. Bovée KC y Joyce T: Clinical evaluation of glomerular function: 24-hour creatinine clearance in dogs. *JAVMA* 174 (5):488-491, 1979.
14. Brown SA y Finco DR: Characterization of the renal response to protein ingestion in dogs with experimentally induced renal failure. *Am JVet Res* 53 (4):569-573, 1992.