

# Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato.

## Parte 2: manejo del paciente con ERC

### Diagnosis and management of canine and feline chronic kidney disease (CKD). Part 2: patient management

O. Cortadellas,<sup>1</sup> M. J. Fernández-del Palacio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clínica Veterinaria Germanias. Av. República Argentina 44 46700 Gandía Valencia.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Veterinario. Departamento de Medicina y Cirugía Animal-Universidad de Murcia  
30100 Espinardo

#### Resumen

La ERC es una afección progresiva e irreversible, cuyo tratamiento puede resultar complejo en muchas ocasiones. En el presente artículo se hace una revisión actualizada de las distintas opciones terapéuticas de esta enfermedad teniendo en cuenta los criterios de la medicina basada en la evidencia.



**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica, perro, gato, tratamiento.  
**Keywords:** Chronic kidney disease, dog, cat, management.

*Clin. Vet. Peq. Anim.*, 2012, 32 (4): 225-233

## Introducción

La ERC es una afección progresiva e irreversible, cuyo manejo puede resultar complejo en muchas ocasiones. El objetivo de este artículo es revisar las distintas opciones terapéuticas de esta enfermedad teniendo en cuenta los criterios de la medicina basada en la evidencia.

## Manejo del paciente con ERC

El manejo de pacientes con ERC incluye tratamiento específico, tratamiento renoprotector y tratamiento sintomático.<sup>1</sup>

El tratamiento específico va dirigido contra la causa de la ERC y resulta especialmente útil en los estadios iniciales de la enfermedad porque, en ocasiones, permite retardar o revertir la progresión de la lesión renal.

El tratamiento renoprotector va dirigido al control de los factores que se cree que contribuyen a la progresión de la ERC: proteinuria, hipertensión arterial sistémica (HAS), hipertensión glomerular, alteraciones del metabolismo mineral y fibrosis. De este modo, se pretende retrasar la evolución de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y aumentar el tiempo de supervivencia de los animales afectados.

El tratamiento sintomático va destinado a controlar las complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad y al desarrollo del síndrome urémico: ano-

rexia, vómitos, pérdida de peso, acidosis metabólica, deshidratación y anemia.

Es importante que tanto el clínico que trata un paciente con ERC como el propietario del mismo entiendan que, en la mayoría de las ocasiones, el tratamiento no permite revertir o eliminar la lesión renal existente. Las diferentes opciones de tratamiento que se expondrán en esta revisión están indicadas en pacientes con enfermedad compensada. En animales descompensados (incapaces de alimentarse por sí mismos o de aceptar medicación oral) debe reducirse la severidad de las manifestaciones urémicas antes de aplicar los tratamientos propuestos.

## Medicina basada en la evidencia (MBE) aplicada a la ERC

La MBE se ha definido como la integración de la mejor evidencia científica disponible con la experiencia clínica y las preferencias del paciente, con el objetivo de optimizar el resultado clínico y la calidad de vida del enfermo.<sup>2</sup> Aunque la aplicación de la MBE en veterinaria es muy reciente, existen varias publicaciones que la aplican al manejo de la ERC.<sup>1-4</sup>

Tradicionalmente, la mayoría de las decisiones terapéuticas que tomaba el veterinario clínico estaban basadas en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en su experiencia personal. Con la apli-

\* Contacto: oscar@vetgermanias.com



cación de la MBE, se pretende que estas decisiones tengan en cuenta las evidencias científicas que respaldan la eficacia de un tratamiento antes de recomendar su aplicación. Para ello, se ha propuesto un sistema que clasifica las evidencias en varios niveles de calidad, en función de su aplicación clínica (Tabla 1).<sup>2-4</sup> Los tratamientos con evidencias grado I y II son los que tienen una base mayor para su recomendación, y su aplicación debe priorizarse sobre aquellas terapias con evidencias más débiles, sobre todo cuando la disponibilidad del propietario o del paciente limitan la aplicación de todos los tratamientos recomendados. Esto no significa que no puedan recomendarse terapias con evidencias grado III-IV, ya que no existen evidencias grado I para todos los aspectos del manejo de la ERC. Sin embargo, la aplicación de un tratamiento con una débil evidencia de eficacia debería ser discutida con el propietario.

## Manejo nutricional de la ERC

### Dietas renales

Las dietas renales se vienen utilizando en el tratamiento de los pacientes con ERC desde hace 60 años. En comparación con una dieta de mantenimiento, estas dietas presentan un menor contenido de proteínas, fósforo y sodio y un aumento en la capacidad tampón de la dieta, fibra soluble, vitaminas del complejo B, antioxidantes, potasio (dietas para gatos) y ácidos grasos  $\omega$ -3.<sup>5</sup>

En la actualidad se dispone de evidencias grado I que apoyan su uso en perros en estadio III-V y en gatos en estadio II (creatinina > 2 mg/dl) III y IV. Un estudio doble-ciego aleatorizado en perros con ERC espontánea (estadios IRIS III-IV) demostró que el empleo de una dieta renal reducía en un 72% el riesgo de presentar una crisis urémica, prolongaba el tiempo hasta la presentación de la misma y reducía la mortalidad por causa renal en un 66% de los animales, comparado con el empleo de una dieta de mantenimiento. La mediana de supervivencia de los perros alimentados con la dieta renal fue de 594 días, frente a los 188 días de los alimentados con la de mantenimiento. Los perros alimentados con la dieta renal sobrevivieron un mínimo

de 13 meses más que los alimentados con la de mantenimiento.<sup>6</sup>

Los resultados de un estudio abierto no aleatorizado en gatos con ERC, mostraron que los gatos que recibían una dieta renal presentaban una mediana de supervivencia más larga (633 días) que los que recibían una de mantenimiento (264 días).<sup>7</sup> Por otra parte, un estudio retrospectivo comparó los tiempos de supervivencia de gatos con ERC alimentados con una dieta de mantenimiento, frente a la de gatos alimentados con diversas dietas renales. La mediana de supervivencia de los gatos que recibieron la dieta convencional fue de 7 meses, mientras que la de los gatos alimentados con las dietas renales fue de 16 meses.<sup>8</sup> Recientemente, un estudio aleatorizado y doble-ciego ha comparado los efectos del empleo de una dieta renal frente a una de mantenimiento en gatos en estadios IRIS II (con creatinina > 2 mg/dl)-III. Al tratarse de un estudio aleatorizado no se incluyeron gatos en estadio IV, pues no se consideró ético la utilización de dietas de mantenimiento en esos gatos. Este trabajo demostró que los gatos alimentados con dieta renal presentaban concentraciones de urea y bicarbonato significativamente más bajas y altas, respectivamente, que los alimentados con una de mantenimiento. Así mismo, los gatos alimentados con la dieta de mantenimiento presentaron un mayor porcentaje de crisis urémicas (26,1% frente a 0%) y de mortalidad por causa renal (21,7% frente a 0%) que los alimentados con la dieta renal.<sup>9</sup>

El mayor problema en relación con el empleo de las dietas renales es su falta de palatabilidad, sobre todo en gatos. Para evitarlo, primero deben corregirse las complicaciones metabólicas y el cambio en el régimen alimenticio debe ser gradual (varias semanas).<sup>3</sup> De este modo hasta el 90% de los gatos aceptan el cambio de alimento.<sup>9</sup>

En cuanto al papel de las dietas renales en el manejo de pacientes no azotémicos, se ha demostrado que el aporte proteico regula la severidad de la proteinuria en pacientes con enfermedad glomerular hereditaria. Un aporte excesivo de proteína (6,02 gr prot./100 kcal ED) aumenta la severidad de la proteinuria, mientras que una restricción severa (1,83 gr prot./100 kcal ED) la dis-

Tabla 1. Clasificación de los niveles de evidencia en medicina veterinaria

Grado de evidencia*	Procedencia
I	Evidencia obtenida a partir de uno o más estudios clínicos aleatorizados, controlados y diseñados adecuadamente, realizados en pacientes clínicos de la especie correspondiente.
II	Evidencia obtenida a partir de estudios aleatorizados, controlados y diseñados adecuadamente, realizados en pacientes de la especie correspondiente con enfermedad espontánea, pero bajo condiciones de laboratorio en colonias de animales de investigación.
III	Evidencia obtenida a partir de estudios controlados adecuadamente, pero sin aleatorización, estudios de cohorte o caso-control o estudios utilizando modelos aceptables de enfermedad o simulaciones en la especie correspondiente, así como resultados sorprendentes obtenidos en estudios no controlados o series de casos en la especie correspondiente.
IV	Evidencias provenientes de estudios en otras especies, informes emitidos por comités de expertos, estudios descriptivos, casos clínicos, justificación fisiopatológica y opiniones de expertos basadas en su experiencia clínica.

\* I corresponde al máximo nivel de evidencia y IV al mínimo

minuye, pero a costa de causar malnutrición.<sup>10</sup> Teniendo en cuenta la importancia que la proteinuria tiene en la progresión de la ERC, parece lógico pensar que estos animales puedan beneficiarse de una restricción proteica moderada. Las dietas renales aportan aproximadamente 3,7-4,7 gr de proteína/100kcal EM, por lo que es probable que contribuyan al control de la proteinuria sin causar malnutrición (evidencia grado IV).

### Ácidos grasos poliinsaturados $\omega$ -3

La suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 puede tener efectos beneficiosos en animales con ERC. Se cree que puede contribuir a reducir la hipercolesterolemia, modular la inflamación y las alteraciones en la coagulación, controlar la presión arterial, mejorar la hemodinámica renal y limitar la calcificación intrarrenal.<sup>11</sup> Un estudio en perros con enfermedad renal inducida concluyó que los perros suplementados con ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 presentaban una reducción en los niveles de colesterol y en la severidad de la proteinuria, una disminución más lenta de la tasa de filtración glomerular (TFG), lesiones renales menos severas y una menor mortalidad que aquellos animales que recibían dietas suplementadas con grasas saturadas o ácidos grasos  $\omega$ -6.<sup>12</sup>

Aunque la dosis adecuada no ha sido totalmente establecida, las dietas renales se han suplementado con ácidos grasos  $\omega$ -3; sin embargo, las ventajas de una complementación adicional no han sido demostradas.

Conclusión: existen evidencias grado III para recomendar la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 en perros en estadio II-IV, y de grado IV para perros proteinúricos en estadio I. La evidencia en gatos es de grado IV.

### Antioxidantes

El daño oxidativo a través de la generación de especies reactivas de oxígeno puede favorecer la progresión de la ERC.<sup>13</sup> Un estudio doble ciego controlado evaluó los efectos de la suplementación de una dieta renal con vitaminas E y C y carotenoides en 10 perros con ERC espontánea en estadios II-III, concluyendo que la misma reducía el estrés oxidativo y la concentración de creatinina.<sup>14</sup> Otro estudio, en perros con ERC experimental, mostró que los antioxidantes tenían efectos renoprotectores (reducción de la proteinuria, glomerulosclerosis y fibrosis intersticial) y que su eficacia podía potenciarse si los animales se suplementaban con ácidos grasos  $\omega$ -3.<sup>13</sup>

Los efectos beneficiosos de los antioxidantes en gatos con ERC todavía no han sido establecidos adecuadamente, pero parece que en esta especie también existe una tendencia al desarrollo de estrés oxidativo.<sup>15-16</sup> Conclusión: la evidencia

para recomendar la suplementación con antioxidantes por sus efectos renoprotectores es de grado III en perros y grado IV en gatos.

### Alimentación asistida

La malnutrición es una complicación de la ERC, generalmente consecuencia de una ingesta de calorías insuficiente, que contribuye a la muerte o eutanasia de muchos animales con ERC.<sup>4</sup> Debe sospecharse cuando se produzca pérdida de peso, disminución de los niveles de albúmina y/o proteínas totales, anemia o pérdida de masa muscular.

En estos casos, deben corregirse las causas potenciales de anorexia, como la deshidratación, acidosis metabólica, hemorragia digestiva, anemia, hipopotasemia, infecciones urinarias, etc. Cuando la anorexia persiste, se asume que está causada por una gastroenteritis urémica. Si el tratamiento de la misma no normaliza el apetito debería considerarse la alimentación asistida mediante tubo de esofagostomía o de gastrostomía.<sup>14</sup> Algunos autores opinan que la alimentación con sonda puede revertir la pérdida de peso progresiva en animales con ERC y mejorar su calidad de vida (evidencia grado IV).<sup>11,17</sup>

### Corrección de las alteraciones metabólicas y del equilibrio hídrico y electro-lítico

#### Mantenimiento de la fosfatemia en un rango terapéutico

El control de los niveles de fósforo representa una parte importante del tratamiento de la ERC debido a la relación que se ha observado entre las elevadas concentraciones de fósforo y un incremento en la progresión de la enfermedad y la mortalidad.<sup>7,18-20</sup> Un estudio reciente en gatos con ERC, concluyó que por cada unidad que aumentan los niveles de fósforo, el riesgo de muerte se incrementa un 11,8%.<sup>18</sup> Estos efectos negativos son debidos a que la retención de fósforo favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo renal secundario (rHPTH) y la formación de complejos Ca-P que precipitan en el intersticio renal provocando fibrosis intersticial y atrofia de los túbulos renales.<sup>11</sup>

Se recomienda mantener los niveles de fósforo entre 2,5-4,5 mg/dl en perros y gatos en estadio II, 2,5-5 mg/dl en estadio III y 2,5-6 mg/dl en estadio IV.<sup>1</sup>

El primer paso para controlar los niveles de fósforo en un animal con función renal disminuida es reducir el contenido de fósforo en la dieta mediante dietas de prescripción renal.<sup>1</sup> Si el animal rechaza la dieta de prescripción, se puede optar por una dieta casera restringida en fósforo, aunque algunos pacientes también muestran rechazo.

Varios estudios realizados en perros con fallo renal experimental, han demostrado que la restricción de fósforo en la dieta retrasa la progresión de la ERC y mejora la supervivencia (evidencia grado III);<sup>19-21</sup> sin embargo, no existen estudios similares en gato (evidencia grado IV).

Las dietas renales reducen la mortalidad por causa renal en perros y gatos con ERC azotémica



La modificación de la dieta permite normalizar los niveles de fósforo en animales con hiperfosfatemia leve o moderada, pero a medida que la enfermedad progresa es necesaria la administración de quelantes del fósforo.<sup>6,22</sup> Éstos, añadidos a una dieta de mantenimiento,<sup>23</sup> pueden ser la única opción terapéutica en aquellos animales que rechazan cualquier cambio en la alimentación. Aunque la experiencia clínica y algunos estudios<sup>23,24</sup> sugieren que los quelantes de fósforo a nivel intestinal pueden ayudar a reducir los niveles plasmáticos de fósforo, no existen estudios bien diseñados que hayan demostrado su eficacia en cuanto a ralentizar la progresión de la ERC (evidencia grado IV).

### Mantenimiento de la potasemia en un intervalo terapéutico

En animales con ERC es importante controlar los niveles de potasio, porque tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia pueden contribuir al deterioro del paciente. Actualmente se recomienda mantener los niveles de potasio entre 3,5- 5,5 mEq/L.<sup>1</sup>

La hipopotasemia es un hallazgo más frecuente en gatos (20-30% de animales afectados)<sup>25,26</sup> que en perros (14%).<sup>27</sup> Los signos clínicos asociados a la hipopotasemia incluyen grados variables de debilidad muscular, dolor muscular, trastornos del ritmo cardíaco y alteraciones en la función renal.<sup>1,22,25</sup> Las dietas acidificantes bajas en potasio se han asociado con un deterioro más rápido de la función renal.<sup>28</sup> Por otra parte, se ha comprobado que

los suplementos de potasio en gatos con ERC e hipopotasemia mejoran la función renal,<sup>3</sup> por ello, durante mucho tiempo, se ha aconsejado administrar potasio a todos los gatos con ERC.<sup>29</sup> Actualmente, la mayoría de dietas renales para gatos están suplementadas con potasio y los beneficios de una suplementación adicional en animales normocaliémicos no están demostrados. Sin embargo, se aconseja la suplementación de potasio en pacientes con hipopotasemia, aún en ausencia de signos clínicos (evidencia grado III).<sup>3</sup>

La hiperpotasemia es una alteración poco reconocida en animales con ERC; sin embargo, un estudio retrospectivo reciente indicó que el 47% de los perros con ERC espontánea (n=152) presentaron al menos un episodio de hiperpotasemia, que fue severa (K > 6,5 mmol/l) en el 16% de los casos.<sup>27</sup>

La hiperpotasemia ocasiona diversos trastornos del ritmo cardíaco y afecta principalmente a animales en estadio IV. La principal causa de hiperpotasemia es la incapacidad de los riñones para excretar la carga de potasio aportada por la dieta, aunque también puede ocurrir como consecuencia de un bloqueo terapéutico excesivo del sistema renina angiotensina aldosterona.<sup>1</sup> El tratamiento consiste en reducir el aporte de potasio en la dieta o en bajar la dosis del fármaco que bloquea el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), respectivamente. En cualquier caso los beneficios clínicos derivados del mantenimiento del potasio en un intervalo terapéutico no han podido ser demostrados (evidencia grado IV).<sup>30,31</sup>

**Tabla 2. Grado de evidencia para las diferentes opciones terapéuticas en perros y gatos con enfermedad renal crónica (ERC)**

Grado de evidencia	Perro	Opción terapéutica	Gato
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta renal en pacientes en estadio III-IV.</li> <li>• IECAs para reducir la proteinuria.</li> <li>• Tratamiento con calcitriol.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta renal en pacientes en estadio IRIS II (creatinina &gt; 2 mg/dl) III-IV.</li> <li>• IECAs para reducir la proteinuria.</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IECAs para retrasar el deterioro de la función renal y mejorar la supervivencia en perros con nefritis hereditaria.</li> </ul>		
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementación con ácidos grasos <math>\omega</math>-3 en perros en estadio II-IV.</li> <li>• Suplementación con antioxidantes en perros en estadio II-III.</li> <li>• Restricción de fósforo en la dieta.</li> <li>• Tratamiento de la anemia con rHuEPO.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración de potasio en gatos hipocaliémicos.</li> <li>• Tratamiento antihipertensivo.</li> <li>• Tratamiento de la anemia con rHuEPO.</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementación con ácidos grasos <math>\omega</math>-3 en perros proteinúricos en estadio I.</li> <li>• Alimentación asistida.</li> <li>• Utilización de quelantes de fósforo.</li> <li>• Mantenimiento de la potasemia en un intervalo terapéutico.</li> <li>• Terapia alcalinizante.</li> <li>• Fluidoterapia vía subcutánea (uso crónico).</li> <li>• IECAs para retrasar el deterioro de la función renal y mejorar la supervivencia.</li> <li>• Tratamiento antihipertensivo.</li> <li>• Tratamiento de la anemia con darbepoetina-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Control de las manifestaciones gastrointestinales de la uremia.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementación con ácidos grasos <math>\omega</math>-3.</li> <li>• Suplementación con antioxidantes.</li> <li>• Alimentación asistida.</li> <li>• Restricción de fósforo en la dieta.</li> <li>• Utilización de quelantes de fósforo.</li> <li>• Terapia alcalinizante.</li> <li>• Fluidoterapia vía subcutánea (uso crónico).</li> <li>• IECAs para retrasar el deterioro de la función renal y mejorar la supervivencia.</li> <li>• Tratamiento de la anemia con darbepoetina-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Tratamiento con calcitriol.</li> <li>• Control de las manifestaciones gastrointestinales de la uremia.</li> </ul>

### Tratamiento de la acidosis metabólica

La acidosis metabólica es una complicación de la ERC descrita tanto en gatos (prevalencia del 50% en animales en estadio IV)<sup>32</sup> como en perros (prevalencia del 15,7%).<sup>6</sup> Los potenciales efectos negativos de la misma incluyen agravamiento de los signos clínicos asociados al síndrome urémico y aceleración del deterioro de la función renal, incremento del catabolismo proteico y de la desmineralización ósea, disminución de la contractibilidad del miocardio e incremento de la vasoconstricción.<sup>1,4,11</sup>

Durante un tiempo se recomendó el uso rutinario de agentes alcalinizantes vía oral (citrato potásico o bicarbonato sódico) para controlar la acidosis. En los últimos años se ha aumentado el efecto tampón de las dietas renales, de modo que es probable que la terapia alcalinizante oral rutinaria no sea necesaria, sobre todo si no se ha demostrado que existe acidosis. Actualmente se recomienda mantener los niveles de bicarbonato entre 18-24 mEq/L. La administración parenteral de bicarbonato está indicada en casos graves, mientras que el tratamiento oral crónico queda reservado para aquellos animales que, tras haber sido estabilizados, presentan concentraciones de bicarbonato inferiores a 18 mmol/l (perro) o 16 mmol/l (gato) en más de una ocasión<sup>33</sup> (evidencia grado IV).

### Control de la hidratación

Los animales con ERC que presentan poliuria mantienen el balance de fluidos gracias a la acción de la poliuria compensatoria. En algunos perros y sobre todo en gatos en estadios avanzados de ERC, la ingesta de agua no es la adecuada para la severidad de la poliuria y se produce deshidratación crónica, lo que resulta en una reducción de la perfusión renal. La azotemia prerrenal puede empeorar el cuadro clínico e incluso precipitar una crisis urémica y, la mala perfusión renal, puede agravar la severidad de las lesiones renales por isquemia.<sup>34</sup> Por ello, en pacientes con alteraciones clínico-patológicas consecuencia de la deshidratación, se aconseja la suplementación adicional de fluidos. Desde un punto de vista práctico, el mejor modo de hacerlo es la administración de fluidos vía subcutánea en el domicilio.<sup>11,17</sup>

Generalmente se emplea suero fisiológico o Ringer-lactato, pero hay que considerar que, en uso crónico, estas soluciones pueden promover hipernatremia.<sup>4,35</sup> Por ello resultaría más adecuado utilizar una mezcla de solución salina al 0,45%, con glucosa al 2,5% y 20 mEq/L de potasio.<sup>11</sup> La administración de glucosa vía subcutánea puede ser irritante, por lo que si se producen molestias durante la administración, ésta debe suspenderse.

Los IECAs favorecen el control de diversos factores que contribuyen a la progresión de la ERC

Los efectos negativos relacionados con esta práctica incluyen alteración en la relación del animal-proprietario, hipopotasemia, hipertensión y sobrecarga de fluidos.<sup>14</sup> En el gato se han descrito casos de efusión pleural tras la administración de 200 ml/día.<sup>11</sup>

Aunque la experiencia clínica sugiere que algunos animales pueden beneficiarse de la administración de fluidos a largo plazo, no existen estudios clínicos bien diseñados que hayan evaluado los efectos de este tratamiento sobre la supervivencia y calidad de vida (evidencia grado IV).

### Tratamiento médico de la ERC

#### Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS)

Los IECAs se usan de modo rutinario en el manejo de la ERC porque han demostrado su eficacia en el control de varios factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad.<sup>11,36</sup>

Diversos estudios realizados en perros, tanto con ERC experimental como espontánea, han demostrado que la administración de IECAs (enalapril o benazepril) reduce la proteinuria, la presión arterial, la presión capilar glomerular y la severidad de las lesiones histológicas tanto a nivel glomerular como tubulointersticial. Su uso se ha asociado con un incremento de la TFG y mejora de la condición clínica de los animales tratados.<sup>37-41</sup> Además, en animales con nefritis hereditaria, el enalapril retrasa el desarrollo de azotemia e incrementa la supervivencia.<sup>39</sup>

En gatos con ERC experimental se ha demostrado que el tratamiento con benazepril se asocia con una discreta reducción de la presión arterial, un aumento de la TFG y una reducción de la presión en los capilares glomerulares.<sup>42</sup> Por otra parte, en gatos con ERC espontánea, se ha observado que el tratamiento con benazepril reduce la proteinuria e incrementa el apetito (en animales con UPC >1), aunque no prolonga significativamente la supervivencia al compararlo con animales tratados con un placebo.<sup>43,44</sup>

Conclusión: hay evidencia grado I en relación a la eficacia de los IECAs para reducir la severidad de la proteinuria en perros y gatos con ERC, lo cual no implica necesariamente un incremento en la supervivencia. Además, hay evidencia grado II en relación al uso de los IECAs para retrasar el deterioro de la función renal y mejorar la supervivencia en perros con nefritis hereditaria. En otras patologías renales esta evidencia es de grado IV.

#### Terapia antihipertensiva

La HAS es una complicación frecuente en animales con ERC, que puede ser un factor de riesgo en cuanto a la disminución de la supervivencia.<sup>45-47</sup> La prevalencia de HAS en perros con ERC es variable (9%,<sup>48</sup> 19%,<sup>49</sup> 13,6% - 37,8%,<sup>50</sup> 31,1%,<sup>45</sup> 55,8%<sup>51</sup> y 61,5%.<sup>46</sup>) y depende, entre otros factores, de cuál sea la causa de la ERC y de los valores de referencia utilizados. La prevalencia en el gato ascendía al 65% en los primeros estudios,

habiéndose reducido al 20%-30% en trabajos más recientes.<sup>52,53</sup>

Como consecuencia de la elevación sostenida de la presión arterial pueden producirse lesiones en aquellos órganos con una vascularización tisular arteriolar importante (sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema urinario y los ojos).<sup>53,54</sup>

En general, se recomienda el tratamiento de los animales con presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD)  $\geq 160/100$  mmHg, aunque los animales con elevaciones leves y sin repercusiones sistémicas podrían no tratarse. Por otra parte, se aconseja tratar aquellos animales con presiones en el intervalo de 150-159/95-99 mmHg si existen lesiones en los órganos diana.<sup>54</sup> En cualquier caso, muchos de los potenciales efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo en perros, corresponden a extrapolaciones hechas de medicina humana o a estudios en animales de experimentación.

En perros con ERC inducida, el tratamiento con enalapril durante 6 meses disminuyó la presión arterial, lo cual resultó en una reducción de las lesiones renales comparado con aquellos animales que fueron tratados con placebo.<sup>37</sup> Sin embargo, como los IECAs pueden tener un efecto renoprotector más allá de su acción sobre la presión arterial, es difícil asegurar que los resultados observados en este estudio fueran únicamente debidos al efecto antihipertensor. Otros fármacos, como los bloqueantes de los canales del calcio (amlodipino),  $\beta$ -bloqueantes (atenolol, metoprolol) e inhibidores de la aldosterona (espironolactona)<sup>55</sup> han sido utilizados en el manejo de la HAS en perros con ERC, si bien no se dispone de estudios sobre su eficacia. La utilización de los bloqueantes de los canales del calcio en perros, puede empeorar una enfermedad renal existente a pesar de la reducción de la presión arterial, puesto que dilatan la arteriola glomerular aferente ocasionando hipertensión glomerular.<sup>54</sup> Es por ello que no deberían utilizarse como único tratamiento de la HAS.

En contraste con estos datos, el amlodipino es el agente de elección en el manejo de la HAS en gatos con ERC, en base a la efectividad que ha demostrado en estudios observacionales no controlados.<sup>56-59</sup> El tratamiento con amlodipino reduce la proteinuria, lo que parece tener una influencia positiva en la supervivencia de estos pacientes.<sup>59</sup> Además, se ha demostrado que reduce la presión arterial y disminuye la prevalencia de lesiones oculares hipertensivas en gatos con ERC inducida.<sup>60</sup> Por el contrario, los IECAs y los  $\beta$ -bloqueantes no parecen ser efectivos como tratamiento único en el control de la presión arterial en el gato.<sup>61,62</sup> Se ha comprobado que el benazepril era bien tolerado cuando se administraba junto al amlodipino, y es posible que resulte útil en el manejo de gatos con hipertensión difícil de controlar.<sup>63</sup>

Conclusión: la evidencia que soporta el tratamiento antihipertensivo en perros con ERC es de grado IV. En el gato la evidencia es grado III.

### Tratamiento de la anemia

La anemia (normocítica, normocrómica, no regenerativa), generalmente causada por una hipoplasia de la médula ósea secundaria a la disminución en la síntesis de eritropoyetina a nivel renal, constituye un hallazgo frecuente en perros y gatos con ERC moderada o severa.<sup>11</sup> Estudios recientes en medicina humana, indican que la anemia puede contribuir 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.<sup>64</sup>

Actualmente se considera que la mejor alternativa para el tratamiento de la anemia en estos pacientes es la administración de eritropoyetina (EPO). Aunque se ha descrito el uso de la EPO recombinante canina y felina<sup>65,66</sup>, todavía no se ha comercializado ninguna EPO específica para estas especies, por lo que se recurre a la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO), cuya secuencia de aminoácidos es equivalente en un 80% a la del perro y el gato.<sup>67</sup>

La rHuEPO ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la anemia secundaria a ERC en el perro y en el gato. Un ensayo clínico no controlado puso de manifiesto la normalización del hematocrito, así como un aumento del apetito y una mejora en la calidad de vida de los animales tratados con rHuEPO (evidencia grado III).<sup>68</sup> El principal problema en relación con su administración es el desarrollo de anticuerpos anti-rHuEPO, lo que conduce a una anemia refractaria e hipoplasia eritroide en médula ósea.<sup>68</sup> La rHuEPO puede resultar inmunogénica en un porcentaje importante de perros y gatos (>50%).<sup>67,68</sup> El tratamiento con la misma se recomienda en animales con un hematocrito inferior al 15-20%, con signos clínicos asociados a la anemia y que tengan un adecuado ratio beneficio/riesgo.<sup>3,4,22</sup>

Recientemente se ha sugerido el uso de darbepoetina- $\alpha$  porque presenta mayor potencia y una vida media más larga que la rHuEPO, con efecto similar y menos administraciones. Además, es probable que el porcentaje de animales que desarrollan anticuerpos neutralizantes sea inferior que con la rHuEPO;<sup>67</sup> sin embargo, todavía no hay estudios clínicos sobre su eficacia y seguridad, y las evidencias disponibles sobre este fármaco se limitan a descripciones de casos clínicos no publicadas y observaciones personales (evidencia grado IV).<sup>1,3</sup>

### Tratamiento con calcitriol

El 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la secreción de PTH.<sup>11,69</sup> En pacientes con ERC, como consecuencia de la retención de fósforo, disminuye la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa, que es una enzima necesaria para la hidroxilación del 25-hidroxicolecalciferol en calcitriol. De este modo, al disminuir la concentración de calcitriol se favorece el desarrollo de rHPTH. Diversos estudios han mostrado que la concentración de calcitriol en perros y gatos con ERC disminuye a medida que aumenta la severidad de la misma.<sup>70-72</sup>

Los resultados de una encuesta multicéntrica, en la que participaron veterinarios con una cierta experiencia (> 5 casos) en el empleo de calcitriol en perros y/o gatos con ERC, mostraron que en la mayoría de los casos su uso se asociaba con un aumento del apetito y de la actividad física, así como un incremento en la interacción con los propietarios y una mejora en la esperanza de vida.<sup>73</sup>

Un ensayo reciente aleatorizado y doble-ciego en perros en estadios IRIS III-IV tratados con calcitriol durante 1 año, demostró que el calcitriol reducía la mortalidad (63% placebo frente 28% calcitriol) y aumentaba la supervivencia mediana (365 días en el grupo de perros tratados con calcitriol frente 250 días en el grupo placebo).<sup>74</sup> Por el contrario, un estudio similar en gatos no demostró beneficios relacionados con la administración de este producto; si bien, debido a que el curso de la ERC es más largo en el gato que en el perro, es probable que para poder evaluar realmente el efecto del calcitriol en el tratamiento de la ERC felina sea necesario hacer estudios a más largo plazo.<sup>1</sup>

El principal efecto secundario derivado de la administración de calcitriol es la aparición de hipercalce-

mia severa, que puede resultar en una disminución reversible ó irreversible de la TFG. Por ello, antes de iniciar la administración de calcitriol, debe verificarse que la fosfatemia es inferior a 6,1 mg/dl, porque valores más altos pueden inhibir la eficacia del tratamiento y promover la mineralización renal.<sup>2</sup>

Conclusión: la evidencia para recomendar el tratamiento con calcitriol es de grado I en perros y de grado IV en gatos.

### Control de las manifestaciones gastrointestinales de la uremia

Los animales con ERC moderada ó grave pueden presentar complicaciones gastrointestinales secundarias. La frecuencia y severidad de estas manifestaciones aumenta a medida que lo hace la ERC y puede influir en la progresión de la enfermedad, tanto por sus efectos sobre el paciente, como por la percepción que el propietario tiene de ello. La mayoría de estos pacientes son tratados con combinaciones de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antieméticos o inhibidores de la bomba de protones; sin embargo, no existen estudios que hayan demostrado la efectividad de estos tratamientos (evidencia grado IV).

## Summary

**Chronic kidney disease is a progressive and irreversible disease, difficult to manage in many occasions. In this article, the authors provide an updated review of the different therapeutic options according to the criteria of evidence based medicine.**

**Fuente de financiación:** Esta investigación no se realizó con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Polzin DJ, Osborne C.A, Ross S. Evidence-based management of chronic kidney disease. En: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. St Louis, Saunders-Elsevier, 2008: 872-878
2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS. Introduction. En: D. L. Sackett, S. E. Straus and W. S. Richardson (eds). *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2nd ed. Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2000: 1-12
3. Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, et al. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? *J Feline Med Surg*. 2009; 11: 195-210
4. Roudebush P, Polzin DJ, Adams LG, et al. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. *J Small Anim Pract*. 2010; 51: 244-252
5. Allen TA, Polzin DJ, Adams LG. Renal disease. En: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL and Roudebush P (eds). *Small Animal Clinical Nutrition*. 4th ed. Topeka, Mark Morris Institute, 2000:563-598
6. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA et al: Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220:1163-1170.
7. Elliot J, Rawlings P, Markwell PJ, et al: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000; 41:235-242
8. Plantinga EA, Everts H, Kastelein AM, et al. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet Rec*. 2005, 157:185-187
9. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229:949-957
10. Burkholder W J, Lees GE, LeBlanc AK, et al. Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2004; 18:165-175
11. Polzin D, Osborne CA, Ross S. Chronic kidney disease. En: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Saint Louis, Elsevier Saunders. 2005; 1756-1785
12. Brown S, Brown CA, Crowell WA, et al. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1998; 131:447-455
13. Brown SA. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008; 38:157-166.
14. Yu S, Gross K L, Allen TA. A renal food supplemented with vitamins E, C and beta-carotene reduces oxidative stress and improves kidney function



- in client-owned dogs with stages 2 or 3 kidney disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20:1537.
15. Yu S, Pateau-Robinson I. Dietary supplements of vitamins E and C and  $\beta$ -carotene reduce oxidative stress in cats with renal insufficiency. *Vet Res Commun* 2006; 30: 403–413
  16. Keegan RF, Webb CB. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 514-519
  17. Polzin DJ. 11 guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. *Vet Med* 2007; 102: 788–799
  18. Boyd LM; Langston K, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008; 22:1111-1117
  19. Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, et al. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1:1169-1179
  20. Finco D, Brown SA, Crowell WA, et al. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 1992; 53:2264-2271
  21. Finco D, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of phosphorus/ calcium-restricted and phosphorus/ calcium-replete 32% protein diets in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 1992; 53: 157-163
  22. Cortadellas O. Estadificación y manejo de la enfermedad renal crónica. En: Cortadellas O (ed). *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina*. Zaragoza, Grupo Asís Biomedica SL. 2010 161-177
  23. Brown SA, Rickertsen M, Sheldon S. Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *Intern J Appl Res Vet Med* 2008; 6:155-160
  24. Schimidt B, Spiecker-Hauser U, Murphy M. Efficacy and safety of lanthar-enol® on phosphorus metabolism in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2008; 22: 798
  25. DiBartola S, Rutgers HC, Zack PM et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190:1196-1202
  26. Elliot J, Barber P: Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39:78-85
  27. Segev G, Fascetti AJ, Weeth LP, et al. Correction of hyperkalemia in dogs with chronic kidney disease consuming commercial renal therapeutic diets by a potassium-reduced home-prepared diet. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 546-550
  28. DiBartola S, Buffington CA, Chew DJ, et al. Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202:744-75
  29. Dow S, Fettman M. Renal disease in cats: the potassium connection. En: Kirk RW, Bonagura JD, eds. *Current Veterinary Therapy. XI*. Philadelphia, WB Saunders, 1992; 820-822
  30. Theisen SK, DiBartola SP, Radin MJ, et al. Muscle potassium content and potassium gluconate supplementation in normokalemic cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 212–217
  31. Elliott J, Syme HM. Response of cats with chronic renal failure to dietary potassium supplementation. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 418
  32. Elliott J. Metabolic Acidosis-What it means and what to do. Proceedings of 26<sup>th</sup> ACVIM Forum, San Antonio 2008; 687-689
  33. www.iris-kidney.com. Ultimo acceso, 20/02/2011
  34. Tabaru H, Finco DR, Brown SA, et al. Influence of hydration state on renal functions of dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54:1758-1764
  35. Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res.* 2004;65: 620-627
  36. Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 2005; 19: 377-385
  37. Brown SA, Finco DR, Brown CA et al. Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. *Am J Vet Res* 2003; 64: 321-327
  38. Grauer GF, Greco DS, Getzy DM et al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Int Med* 2000; 14: 526-533
  39. Grodecki KM, Gains MJ, Bauml R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol* 1997; 117: 209-225
  40. Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993; 43:1210-1218
  41. Tenhündfeld J, Wefstaedt P, Nolte JJ. A randomized controlled clinical trial of the use of benazepril and heparin for the treatment of chronic kidney disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234:1031-1037
  42. Brown SA, Brown CA, Jacob G, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am J Vet Res* 2001; 2:375-383
  43. King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, et al. Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20:1052-1053
  44. Mizutani H, Koyama H, Watanabe T, et al. Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1074–1079
  45. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Association between systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 322–329
  46. Cortadellas O, del Palacio MJ, Bayón A, et al. Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 941-947
  47. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet Rec* 2008; 162:141-147
  48. Michell AR, Bodey AR, Gleadhill A. Absence of hypertension in dogs with renal insufficiency. *Ren Fail* 1997; 19: 61-68
  49. Buranakarl C, Ankanaporn K, Thammacharoen S, et al. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein:creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Vet Res Commun* 2007; 31:245-257
  50. Lees GE. Spectrum of pathologic lesions in proteinuric dogs: initial data from the WSAVA project En: Proceedings of the 27<sup>th</sup> Annual ACVIM Forum. Montreal, 2009; 600-601
  51. Cook AK, Cowgill LD. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985–1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 3 2:313–322
  52. Syme HJ, Barber PJ, Markwell PJ, et al. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1799–1804
  53. Stepien RL, Henik RA. Systemic hypertension. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. St Louis, Saunders-Elsevier 2008; 713-717
  54. Fernández-del Palacio MJ. Hipertensión arterial sistémica secundaria a enfermedad renal. En: Cortadellas O (ed). *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina*. Zaragoza, Grupo Asís Biomedica SL 2010; 189-197
  55. Aciero MJ. Systemic hypertension in renal disease In: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. St Louis, Saunders-Elsevier. 2008. 910-913
  56. Henik RA, Snyder PS, Volk LM. Treatment of systemic hypertension in cats with amlodipine besylate. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 226–234
  57. Snyder PS. Amlodipine: a randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 157–162
  58. Elliott J, Barber PJ, Syme HM, et al. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 122–129
  59. Jepson RE, Elliott J, Brodbelt D, et al. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007; 21: 402-409
  60. Mathur S, Syme H, Brown CA, et al. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *Am J Vet Res* 2002; 63: 833–839
  61. Jensen J, Henik RA, Brownfield M, et al. Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. *Am J Vet Res* 1997; 58: 535–540



62. Steele JL, Henik RA, Stepien RL. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Vet Ther* 2002; 3: 157-166
63. Elliott J, Fletcher MG, Souttar K, et al. Effect of concomitant amlodipine and benazepril therapy in the management of feline hypertension. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 788
64. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2006; 26: 283-289
65. Randolph JE, Scarlett J, Stokol T, et al. Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J Vet Intern Med* 2004;18: 81-91
66. Randolph JE, Scarlett JM, Stokol T, et al. Expression, bioactivity and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1355-1366
67. Kerl ME, Langston CE. Treatment of anemia in renal failure. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. St Louis, Saunders-Elsevier 2008: 914-918
68. Cowgill LD, James KM, Levy JK, et al. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 521-528
69. Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd edn. San Diego, Academic Press 1999; 575
70. Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-116
71. Cortadellas O, Fernández-del Palacio MJ, Talavera J et al. Evaluation of mineral metabolism in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med* 2010;24:73-79
72. Gerber B, Hässig M, Reusch CE. Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *Am J Vet Res* 2003; 64:1161-1166
73. Nagode L, Chew D, Podell M: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure: both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clin North Am* 1996; 26:1293-1330.
74. Polzin D, Ross S, Osborne C, et al. Clinical benefit of calcitriol in canine chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:433

# icesalud<sup>vet</sup> para tu Clínica Veterinaria

comunicación en salud

## DESARROLLO DE IMAGEN CORPORATIVA:

600 euros + IVA

Este precio incluye la adaptación a la papelería general, de uso habitual en las clínicas veterinarias; cartelería y vinilos para señalética o decoración interior.

Si lo desea, nuestra empresa gestionará la impresión de su papelería. Solicite presupuesto.



## OBSERVACIONES:

- El diseño de la cartelería está también incluido en el presupuesto. Rogamos nos indiquen medidas necesarias. Nuestra empresa puede también encargarse de producir e instalar su cartel exterior. Pida presupuesto.

## ICE SALUD & VET

Mejía Lequerica nº 12 5º-4ª

08028 Barcelona

Telf.: 93 409 41 85

www.icesaludvet.com

Fax: 93 339 83 67

info@icesaludvet.com