



Consejo Directivo  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS  
Universidad Nacional de La Pampa

**RESOLUCIÓN Nº 168/2020**

**GENERAL PICO, 05 de Noviembre de 2020.-**

**VISTO:**

La evaluación positiva enviada por integrantes del Comité Científico de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa, respecto del Proyecto de Investigación: "Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda" y,

**CONSIDERANDO:**

Que será dirigido por el Dr. Alberto R. MEDER y co-dirigido por la Esp. Dora P. SERENO, que participarán en carácter de Investigadores: la M.V. Lina D. LATTANZI, el Esp. Pablo G. VAQUERO, el M.V. Fernando J. RIO, el M.V. José A. HIERRO; en carácter de Tesista la M.V. María Carolina MIGUEL; en carácter de Asistentes de Investigación: la M.V. Marisa E. GIMENEZ, el M.V. Emiliano SOSA, el M.V. Milton GORRA VEGA, el M.V. Guido O. BERTOLDI, la M.V. Cintia I. CALVO, el M.V. Diego HERNÁNDEZ, la M.V. Natalia CAZAUX y las estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Estefanía GONZALEZ, Juliana M. PATRILLA, Georgelina PEREZ, Lourdes VIQUEIRA, todos/as pertenecientes a la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.

Que tendrá una duración de treinta y seis (36) meses, a partir del 01 de Enero de 2021 y hasta el 31 de Diciembre de 2023.

Que de acuerdo a la presentación el citado proyecto es de Investigación Aplicada.

Que participan en su desarrollo el Hospital Escuela de Animales Pequeños, la Cátedra de Patología Médica, la Cátedra de Clínica de Animales Pequeños, todos perteneciente a la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa y el Sector Canino de la Municipalidad de General Pico provincia de La Pampa – Argentina.

Que el citado proyecto ha sido presentado de acuerdo con las normas vigentes y aprobado por el Comité Científico de la Facultad.

Que el Artículo 5º Anexo I de la Resolución Nº 100/99 y su modificatoria Nº 88/02 del Consejo Superior, estipula que: *"Todo Programa y todo Proyecto de Investigación que obtenga dos (2) evaluaciones externas favorables será acreditado mediante resolución del Consejo Directivo de cada Facultad a la que pertenezca"*.

Que cuenta con dos (2) evaluaciones externas satisfactorias, de acuerdo con lo previsto en la Resolución Nº 100/99 y Nº 88/02 del Consejo Superior de la Universidad Nacional de La Pampa.

Que las evaluaciones fueron realizadas por el Dr. Aníbal BESSONE (UNRC) y el Mg. Miguel JIMENO (UNVM).

Que dicho proyecto cuenta con la aprobación del formulario del protocolo Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación bajo la responsabilidad el Consejo Asesor Institucional para el Uso y Cuidado de Animales de Experimentación (CAICUAE) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.

## Corresponde a Resolución N° 168/2020

//2.-

Que en Sesión Ordinaria del Consejo Directivo del día 05 de Noviembre de 2020, puesto el Proyecto de Investigación a consideración de los Sres. Consejeros, es aprobado por unanimidad.

**POR ELLO:**

### **EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**

#### **R E S U E L V E:**

**ARTICULO 1º:** Acreditar como Proyecto de Investigación de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa, el proyecto denominado: "Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda", dirigido por el Dr. Alberto R. MEDER y co-dirigido por la Esp. Dora P. SERENO, participando en carácter de Investigadores: la M.V. Lina D. LATTANZI, el Esp. Pablo G. VAQUERO, el M.V. Fernando J. RIO, el M.V. José A. HIERRO; en carácter de Tesista la M.V. María Carolina MIGUEL; en carácter de Asistentes de Investigación: la M.V. Marisa E. GIMENEZ, el M.V. Emiliano SOSA, el M.V. Milton GORRA VEGA, el M.V. Guido O. BERTOLDI, la M.V. Cintia I. CALVO, el M.V. Diego HERNÁNDEZ, la M.V. Natalia CAZAUX y las estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Estefanía GONZALEZ, Juliana M. PATRILLA, Georgelina PEREZ, Lourdes VIQUEIRA, todos/as pertenecientes a la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa., el cual contiene diecinueve (19) folios y que se adjunta como Anexo I de la presente Resolución.

**ARTICULO 2º:** El proyecto tendrá una duración de treinta y seis (36) meses, a partir del 01 de Enero de 2021 y hasta el 31 de Diciembre de 2023

**ARTICULO 3º:** Justificar los gastos que se produzcan de pasajes, viáticos, combustibles, aparatos, material de laboratorio, etc., del citado proyecto.

**ARTICULO 4º:** Regístrese, comuníquese. Tomen conocimiento los interesados. Elévese copia a la Secretaría de Investigación, Posgrado y Extensión. Cumplido, archívese.

Presidente  
Consejo Directivo  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
UNLPam

ANEXO I

TITULO: Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda.

INTEGRANTES

FIRMA



- MEDER, Alberto Ramón.....
- SERENO, Dora Patricia.....
- LATTANZI, Lina Daniela.....
- MIGUEL, María Carolina.....
- VAQUERO, Pablo.....
- GIMENEZ, Marisa Etel.....
- RIO, Fernando Javier.....
- HIERRO, José Alberto.....
- SOSA, Emiliano.....
- GORRA VEGA, Milton César.....
- BERTOLDI, Guido Oscar.....
- CALVO, Cintia Irupé.....
- HERNANDEZ, Diego.....
- CAZAUX, Natalia.....
- GONZALEZ, Estefania.....
- PATRILLA, Juliana María.....
- PEREZ GOMEZ, Georgelina.....
- VIQUEIRA SANCHEZ, Lourdes.....



Número de Proyecto: .....

Año: .....

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA**  
**Facultad de Ciencias Veterinarias**

**1. IDENTIFICACIÓN del PROYECTO**

1.1. **TÍTULO del PROYECTO:** “Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda”

1.2. **TIPO de INVESTIGACIÓN:** Aplicada

1.3. **CAMPO de APLICACIÓN PRINCIPAL:** (Ver Códigos en Planilla Adjunta)

1.4. **CAMPOS de APLICACIÓN POSIBLES:** (Ver Códigos en Planilla Adjunta)

1.5 **ÁREA DE CONOCIMIENTO:** Agropecuaria y del Ambiente

1.6 **SUBÁREA DE CONOCIMIENTO:** Ciencias Veterinarias

**2. INSTITUCIONES y PERSONAL que INTERVIENEN en el PROYECTO**

- Hospital Escuela de Animales Pequeños de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.
- Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.
- Cátedra de Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.
- Sector Canino de la Municipalidad de General Pico provincia de La Pampa – Argentina.

**2.1. AREAS, DEPARTAMENTOS y/o INSTITUTOS:**

**2.2. OTRAS INSTITUCIONES:**

**2.3. EQUIPO de TRABAJO**

**2.3.1 . INTEGRANTES**

Apellido y Nombre	CUIL	Título Académico	Categ. Invest	Responsabilidad (1)	Cátedra o Institución	Cargo y Dedicación	Tiempo Hs x semana
MEDER Alberto	20-25465524/5	Doctor	5	Director	Clínica Animales Pequeños	Prof Adj	5
SERENO Dora	23-14072425/4	Especialista	3	Co-Directora	Patología Médica	Prof Adj	5
LATTANZI Lina	27-20825717/5	Médica Veterinaria	4	Investigadora	Clínica Animales Pequeños	JTP SE	5

VAQUERO Pablo	20-22176522/3	Especialista	4	Investigador	Clínica Animales Pequeños	JTP S	5
RIO Fernando	20-21429924/1	Médico Veterinario	5	Investigador	Clínica Animales Pequeños	JTP SE	5
HIERRO José	23-12188859/9	Diplomado	5	Investigador	Clínica Animales Pequeños	JTP SE	5
MIGUEL María Carolina	27-25350262/8	Médica Veterinaria	-	Tesista	Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	10
GIMENEZ Marisa	27-30284259/6	Médica Veterinaria	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	JTP SE	5
SOSA Emiliano	20-36221829/3	Médico Veterinario	-	Asistente de Investigación	Patología Médica	AY 1°S	5
GORRA VEGA Milton	20-31577221/5	Médico Veterinario	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	5
BERTOLDI Guido	20-34522455/7	Médico Veterinario	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	5
CALVO Cintia	27-28237861/8	Médica Veterinaria	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	5
HERNANDEZ Diego	20-28704641/4	Médico Veterinario	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	5
CAZAUX Natalia	27-36314900/1	Médica Veterinaria	-	Asistente de Investigación	Clínica Animales Pequeños	AY 1°SE	5
GONZALEZ Estefanía	27-41094873/2	Estudiante	-	Asistente de Investigación	Patología Médica	Adscripta	4
PATRILLA Juliana Maria	27-39943569/8	Estudiante	-	Asistente de Investigación	Hospital Escuela Animales Pequeños	Adscripta	4
PEREZ GOMEZ Georgelina	27-39932428/4	Estudiante	-	Asistente de Investigación	Hospital Escuela Animales Pequeños	Adscripta	4
VIQUEIRA SANCHEZ Lourdes	27-41222996/2	Estudiante	-	Asistente de Investigación	Hospital Escuela Animales Pequeños	Adscripta	4

(1) D: Director, CD: Co-Director, A: Asesor, I: Investigador, AI: Asistente de Investigación.

### 2.3.1. BECARIOS:

Apellido y Nombre	Organismo que Financia	Tipo de Beca	Director	Tiempo de Dedicac. Hs./Sem.

### 2.3.2. TESISTAS:

Apellido y Nombre	Título Académico al que Aspira	Título Proyecto de Tesis	Organismo	Director	Tiempo de Dedicac . Hs./Sem
MIGUEL, María Carolina	Doctorado en Ciencia, Tecnología e Innovación Agropecuaria	Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda.	Facultad de Agronomía y Veterinaria UNRC	MEDER, Alberto Ramón	10 hs

**2.3.3. PERSONAL de APOYO:**

Apellido y Nombre	Categoría (Adm., Lab., Campo, etc.)	Tiempo de Dedicac. Hs./Sem.

**2.3.4. INVESTIGADORES en PLAN de TESIS:**

Apellido y Nombre	Función	Título Proyecto de Tesis	Tiempo de Dedicac. Hs./Sem.

**3. DURACIÓN ESTIMADA del PROYECTO:** 3 años**3.1. FECHA de INICIO:** 01 / 01 / 2021**FINALIZACIÓN:** 31 / 12/ 2023**4. RESUMEN del PROYECTO:**

Los anestésicos inhalatorios inducen hipotensión, hipoxia e hipotermia. La hipotensión intraoperatoria puede causar injuria isquémica y disfunción renal concomitante. Los biomarcadores renales, urea y creatinina, no presentan la sensibilidad suficiente para detectar daño renal agudo. El objetivo del presente trabajo es evaluar la asociación entre la talla de perras ovariectomizadas y el biomarcador urinario Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda. Se seleccionarán 24 hembras caninas sanas, de raza pura o mestizas y mayores a seis meses de edad. Se conformarán 3 grupos muestras de 8 caninos c/u: < 8k g; 8-20 kg y > 20 kg. Cada hembra será sometida a una ovariectomía mediana. El protocolo anestésico consta de acepromacina 0.5 mg/kg, fentanilo 0.02 mg/kg, propofol 3mg/kg, isoflurano 2.5% y tramadol 2mg/kg. Cada paciente será evaluada en 3 etapas: preanestésica, 24 h y 72 h post-quirúrgico mediante hemograma, bioquímica sérica, urianálisis, NGAL, presión arterial sistémica y doppler espectral pulsado renal. Se realizará un análisis estadístico descriptivo y cuantitativo de los datos y analítico, por modelos de asociación (ANOVA), para evaluar diferencias entre grupos. Estos hallazgos podrían aportar mayor seguridad a los procedimientos anestésicos y quirúrgicos y valorará la capacidad del biomarcador NGAL urinario como predictor de injuria renal aguda en perros.

**4.1 Palabras claves:**

Perras enteras / Anestesia / Hipotensión / Riñones / NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)

**4.2 Abstract en Inglés:**

Inhalation anesthetics induce hypotension, hypoxia, and hypothermia. Intraoperative hypotension can cause ischemic injury and concomitant renal dysfunction. Renal biomarkers, urea and creatinine, are not sensitive enough to detect acute kidney damage. The objective of this study is to evaluate the association between the size of ovariectomized bitches and the urinary biomarker Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) as a predictor of acute kidney injury. 24 healthy, purebred or mixed breed canine females older than six months of age will be selected. 3 groups of 8 canine will be formed : <8kg; 8-20 kg and > 20 kg. Each dog will undergo a median ovariectomy. The anesthetic protocol consists of acepromazine 0.5 mg / kg, fentanyl 0.02 mg / kg, propofol 3 mg / kg, isoflurane 2.5% and tramadol 2 mg / kg. Each patient will be evaluated in 3 stages: pre-anesthetic, 24-hour and 72-hour post-surgery by means of hemogram, serum biochemistry, urinalysis, NGAL, systemic blood pressure and renal pulsed spectral doppler. A descriptive and quantitative statistical analysis of the data and analytical, by association models (ANOVA), will be performed to assess differences between groups. These findings will provide greater safety to anesthetic and surgical procedures and will assess the capacity of the urinary NGAL biomarker as a predictor of acute kidney injury in dogs.

**4.3. Key words:**

Uncastrated Bitches / Anesthesia / Hypotension / Kidneys / NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)
--

**5. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES****5.1. INTRODUCCIÓN, MANEJO DE FUENTES BIBLIOGRÁFICAS y DESCRIPCIÓN de la SITUACIÓN ACTUAL del PROBLEMA**

Los anestésicos inhalatorios se utilizan para producir anestesia general en todas las especies. A dosis anestésicas producen inconsciencia (hipnosis), hiporreflexia y analgesia <sup>(1)</sup>. Las drogas utilizadas en nuestro medio, para generar estos efectos, generan cambios homeostáticos en los pacientes. El objetivo primordial del acto anestésico es evitar el dolor producido por las diferentes maniobras, relajar la musculatura somática y desconectar al paciente mediante diferentes grados de depresión del sistema nervioso central. No obstante, el impacto que producen sobre el organismo, tanto las drogas anestésicas como el procedimiento impartido, provoca sustanciales cambios. La fisiología y la homeostasia de un paciente resultan alteradas por los fármacos utilizados en la anestesia <sup>(2)</sup>. Se considera indispensable evitar al máximo desbalances, a fin de prevenir trastornos sobre los sistemas y funciones vitales del organismo, efectos que repercuten sensiblemente en las variables fisiológicas.

La presión arterial (PA) es una de las variables hemodinámicas que puede verse afectada por el uso de fármacos anestésicos y sus combinaciones. Según esta descrito, es necesario mantener la presión arterial sistólica (PAS) por encima de 80 mm Hg a fin de que haya un flujo adecuado en cerebro, riñón, hígado y coronarias <sup>(3)</sup>. La importancia del monitoreo de presión arterial radica en asegurar una correcta perfusión de órganos y tejidos durante el procedimiento anestésico. La PA es la resultante fisiológica de una serie de mecanismos reguladores (nerviosos y humorales) que trabajan en forma interrelacionada <sup>(3)</sup> y es también definida como una variable sistémica que rige la perfusión sanguínea del territorio tisular <sup>(4)</sup>. Las alteraciones de la PA detectadas por los baroreceptores producen numerosos cambios fisiológicos. La hipotensión intraoperatoria tiene el potencial de causar injuria por isquemia y reperfusión, lo que puede manifestarse como disfunción a nivel de cualquier órgano vital <sup>(5)</sup>. En un análisis de presión arterial en 976 caninos anestesiados <sup>(6)</sup>, se determinó la incidencia de complicaciones por hipotensión e hipertensión y se comprobó la correlación entre medición arterial invasiva y oscilométrica. En este estudio 37% presentaron hipotensión, 3,6% hipertensión y se estableció correlación positiva entre valores medidos por métodos invasivos y por oscilometría ( $r=0,77$ ) cuando la presión arterial media (PAM) fue mayor a 60 mm Hg. Sin embargo, en valores inferiores a 60 mm Hg no se presentó asociación entre los métodos de medición ( $r=0,37$ ).

Los riñones eliminan desechos mediante los procesos de filtración de la sangre, reabsorción tubular y secreción <sup>(7)</sup>. Su función principal es regular la homeostasis de medio interno. El 25% del gasto cardíaco está destinado a los riñones en perros y gatos, flujo sanguíneo mayor al de otros lechos vasculares como cerebro, corazón y músculo esquelético activo. Si bien la formación de orina requiere energía metabólica, son factores hemodinámicos los que determinan la tasa de perfusión <sup>(8)</sup>. El flujo de sangre medular es notablemente menor al cortical. El flujo sanguíneo promedia los 4,6 ml/min/g de tejido renal en la corteza, 0,7 ml/min/g de tejido renal en la médula externa y 0,1 ml/min/g en la médula interna <sup>(9)</sup>. Dado que la hipotensión es un factor de riesgo para el desarrollo de injuria renal aguda mediado por una perfusión arterial aferente disminuida, y consecuentemente una reducción del flujo sanguíneo medular, evitar la hipotensión intraquirúrgica es un objetivo primario <sup>(10)</sup>. En más de 33.000 pacientes humanos, un estudio retrospectivo evaluó la relación entre PAM intraquirúrgica y lesión renal aguda. La incidencia de injuria renal aguda post cirugía no cardíaca fue de 7,4%. El punto de corte de PAM que genera aumento del riesgo de desarrollar lesión renal aguda postquirúrgica fue 55 mmHg, independientemente del tiempo al que el grupo de pacientes en ensayo estuvo expuesto a esa PAM <sup>(5)</sup>. Según describen Mc Kinley, Tyson y Forni (2018) dentro de los principales factores de riesgo de adquirir injuria renal postquirúrgica en pacientes humanos, se incluyen: medicación nefrotóxica (AINES, I-ECA, algunos diuréticos y quimioterápicos), ventilación mecánica no adecuada, hipotensión (PAM <55 mmHg, más de 10' de PAM <65

mmHg), eventos de embolismo, rabdomiólisis (posicionamiento del paciente, hipertermia maligna, tiempos de actos quirúrgicos muy extensos) e hiperglucemia.

La enfermedad renal crónica (ERC) es la patología renal más frecuente en el perro y el gato, con una prevalencia global entre el 0.5-1.5% y el 1-3%, respectivamente <sup>(11)</sup>. La pérdida del tejido funcional renal de manera progresiva e irreversible, caracteriza a la ERC. Existe poca correlación entre la severidad de las lesiones estructurales y la pérdida de función de los riñones debido a la gran reserva funcional de las nefronas remanentes <sup>(11)</sup>. El término Injuria Renal Aguda (IRA) fue adoptado en medicina humana para reflejar el amplio espectro de enfermedades renales agudas y abarca el daño funcional y parenquimatoso continuo desde la menor hasta la más severa manifestación <sup>(12)</sup>. Existen numerosos estudios de laboratorio que permiten evaluar la función renal, pero no siempre pueden ser utilizados debido a sus costos, falta de sensibilidad, alta variabilidad biológica o porque los requerimientos técnicos necesarios para su realización son muy complejos. La International Renal Interest Society (IRIS) define y estadia los grados de falla renal crónica en base a valores séricos de creatinina y dimetilarginina simétrica (SDMA). La escala de clasificación IRA IRIS para perros y gatos se basa en la determinación de creatinina en sangre en ayunas y parámetros clínicos, como la tasa de flujo urinario <sup>(13)</sup>.

De manera global, el funcionamiento renal se puede evaluar a través de la tasa de filtración glomerular (TFG). Ésta presenta una estrecha relación con la masa funcional de los riñones remanentes <sup>(14)</sup>. La TFG se estima mediante pruebas de aclaramiento o a partir de diferentes marcadores indirectos. En relación a pruebas de aclaramiento, estas se definen como una constante de proporcionalidad entre la velocidad con la que una sustancia se transfiere en cantidad por unidad de tiempo y su concentración tanto en orina como en plasma en ml/kg/min. Inulina, creatinina endógena, creatinina exógena, iohexol e isótopos radioactivos, son ejemplos de sustancias que han sido utilizadas en pruebas de aclaramiento en plasma y orina <sup>(11)</sup>. Este método de análisis de la filtración glomerular en la clínica diaria no es práctico ni accesible por sus requerimientos técnicos y por la complejidad de las pruebas, factores que lo vuelven inviable <sup>(11)</sup>. En relación a biomarcadores indirectos de filtración glomerular, son sustancias mensurables de alta utilidad en medicina humana y veterinaria. Históricamente se ha hecho foco en la evaluación de la función renal en base a la medición de creatinina y urea sérica, como indicadores endógenos de la TFG. La concentración de creatinina sérica ha reemplazado la medición de la TFG en la clínica debido a su facilidad y amplia disponibilidad. Sin embargo, debido a que no se eleva sobre rangos normales hasta que el 75% o más de las nefronas son afuncionales, la sensibilidad y especificidad de su valoración, para el diagnóstico de enfermedad renal, deben considerarse inferiores a la determinación real de TFG <sup>(15)</sup>.

En la práctica clínica sin embargo, en la actualidad, los indicadores indirectos de TFG más utilizados son creatinina y urea <sup>(11)</sup>. El 95% de la creatina del organismo se encuentra en el músculo esquelético, donde se produce la ciclación de fosfocreatina y creatina. La creatinina es una molécula pequeña (113 Dalton) y se filtra libremente a través del glomérulo. No sufre fenómenos de reabsorción ni secreción tubular en gatos ni en perros <sup>(11)</sup>. La relación entre creatinina y TFG representa una hipérbola, ya que en estadios iniciales de enfermedad renal se evidencian descensos importantes en la TFG con cambios leves en la concentración de creatinina; mientras que, en estadios avanzados, pequeños cambios en la TFG provocan grandes cambios en los niveles de creatinina <sup>(11)</sup>. La creatinina puede encontrarse elevada por factores extra-renales como ingesta de dietas ricas en carne, edad de desarrollo, deshidratación, fármacos nefrotóxicos, tamaño corporal, razas musculosas, entre otros <sup>(16)</sup>. En un estudio se midió su concentración sérica en perros clínicamente sanos de distintos tamaños. El rango en un peso paciente inferior a 10 kg fue de 0.48-1.02 mg/dl, mientras que en perros de 26-45 kg y en aquellos con peso superior a 45 kg los valores fueron 0.60-2.01 mg/dl y 0.88-1.82 mg/dl, respectivamente <sup>(17)</sup>.

Según Hokamp & Nability (2016) los marcadores de función y lesión renal pueden ayudar a localizar el daño en la zona renal afectada. Proteínas de intermedio a alto peso molecular presentes en orina sugieren daño glomerular, mientras que proteínas y enzimas de bajo peso molecular sugieren daño tubular debido a una disminución de la reabsorción, injuria tubular directa o ambos. Es necesario detectar alteraciones en la función renal de manera precoz, cuadro clínico en el cual las opciones terapéuticas son más efectivas <sup>(18)</sup>. Segev (2018) describe que un biomarcador debería ser detectable en orina y/o sangre, ser detectable



por métodos accesibles, poder predecir injuria renal con alta sensibilidad y especificidad, proveer información independientemente de la etiología y el sitio de lesión, reflejar la severidad de la injuria, indicar proceso de lesión o reparación renal y predecir el tipo de recuperación. Difícilmente una sola determinación permita acceder a toda esta información, por lo cual debe seleccionarse un conjunto de biomarcadores cuya información se complemente entre sí. Los biomarcadores que indican injuria renal activa son más sensibles que los que indican disminución de la función. El término IRA surge a fin de aumentar el énfasis en la necesidad de reconocer tempranamente el daño renal agudo y sensibilizar a los clínicos ante la presencia de lesión renal temprana (19). Las concentraciones de urea y creatinina séricas reflejan la tasa de filtración glomerular, pero son pobres indicadores de lesión tubular renal en perros.

Varios marcadores han demostrado ser útiles en la detección de injuria tubular, enzimas en orina como gamma glutamyl transferasa (GGT), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidasa (NAG) y fosfatasa alcalina (FA) (20). En condiciones normales la actividad enzimática urinaria puede originarse desde suero por filtrado glomerular, en células tubulares renales y en tracto urogenital (células epiteliales, glándulas y semen). El aporte de enzimas del suero a la orina es despreciable para la mayoría de las proteínas urinarias debido a su alto peso molecular (>80.000 daltons) ya que son incapaces de pasar a través del glomérulo sano. GGT es una enzima que se encuentra en muchos tipos de células, incluyendo el borde en cepillo de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. Las injurias tubulares pueden resultar en daño celular, secreción y liberación de GGT dentro del lumen tubular. Por ser una molécula de gran tamaño, GGT plasmática no es capaz de pasar a través de un glomérulo sano por ultrafiltrado, por lo cual altas concentraciones de GGT en orina reflejan injuria tubular (21).

NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) o Lipocalin 2, es una glicoproteína de bajo peso molecular (25 kDa) purificada inicialmente a partir de neutrófilos durante inflamación e infección en medicina humana (22). También se expresa en útero, glándula prostática, glándulas salivares, médula ósea, estómago, colon, tráquea, pulmones, hígado y riñón (23). Las células epiteliales tubulares pueden aumentar la producción y liberación del mismo. El NGAL urinario aumenta en perros con injuria renal aguda y/o sepsis (24). NGAL se eleva, y por ende es biomarcador, ante enfermedades renales y extra-renales y es liberado por células tubulares post injuria. La relación NGAL/creatinina se correlaciona fuertemente con histología compatible con lesión glomerular y tubulointersticial (25). La relación entre NGAL urinaria y creatinina urinaria (UNCR) es un marcador específico y sensible de injuria renal aguda (23). Sirve en medicina humana como un indicador en tiempo real de daño activo renal, incluyendo IRA y ERC (26). En base a la concentración de NGAL, en perros, la IRA puede determinarse 12 horas postcirugía. El aumento en la concentración de NGAL ocurre mucho antes que la creatinina sérica, por lo cual la determinación de NGAL serviría como biomarcador sensible y específico de IRA (27). Una UNCR alta se asocia con ERC progresiva, es consistente con la presencia de daño renal activo y sugiere que la UNCR puede ser un biomarcador de IRA o agudización de una ERC (28). NGAL fue identificada como una de las proteínas de aparición más temprana, tanto en lesión renal isquémica como en modelos animales de nefrotoxicidad. NGAL y UNCR urinarios han sido demostrados como marcadores sensibles para la IRA inducida o natural en perros y se han detectado aumentos en sus valores de manera más temprana que la concentración creatinina sérica en perros con IRA (29). En pacientes críticos el diagnóstico temprano y eficiente de insuficiencia renal aguda tiene una gran significancia. NGAL es un factor de predicción eficiente de IRA durante el desarrollo de sepsis (30). Ichimura et al. (1998) reportó la identificación de un ADN complementario en proteínas de membrana tipo 1 en humanos y ratas que contiene un dominio tipo inmunoglobulina 6-cisteína y un dominio mucina, llamada Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). Estructuralmente forma parte de la familia génica de inmunoglobulinas. RNAm y proteína KIM-1 se expresan normalmente en riñones sanos, pero aumentan rápidamente en riñones post isquémicos (31). Bailly et al. (2002) definen a KIM-1 como una glicoproteína de transmembrana tipo 1 expresada en células epiteliales diferenciadas del túbulo proximal y que experimentan regeneración luego de injuria isquémica o tóxica (32). Han et al. (2002) postulan que los indicadores serológicos comúnmente utilizados como creatinina sérica, urea sérica y clearance de creatinina, no son lo suficientemente sensibles y específicos para detectar injuria renal. En modelos animales, el túbulo proximal es particularmente sensible a lesión por isquemia, por

lo que resulta útil la identificación de biomarcadores confiables a fin de intervenir tempranamente y poder evaluar la eficacia del tratamiento. En su trabajo, sobre tres grupos de pacientes humanos que presentaban ERC, IRA y sin enfermedad respectivamente, midió KIM-1 en orina por método ELISA a todos y solo a algunos se les realizó biopsia renal para analizar expresión inmunohistoquímica de KIM-1. Se encuentra buena correlación entre los resultados entre ambos métodos diagnósticos. En los resultados arrojados por biopsia, KIM-1 aparece en todos los pacientes que presentan necrosis tubular. Se expresa en células epiteliales de la parte apical de túbulo proximal, no aparece en glomérulo <sup>(33)</sup>. KIM-1 es definido por Boventre (2009) como un receptor carroñero que se encuentra en células epiteliales renales y tiene la capacidad de convertir a dichas células en fagocitos. Su presencia en orina es altamente específica de lesión renal <sup>(34)</sup>. En perros beagle, a los que se les indujo una injuria renal aguda (lograda cuando el valor sérico de creatinina alcanzó un valor de 1,5 veces su basal dentro de 7 días) mediante intoxicación con gentamicina a razón de 20 mg/kg/8 h /SC, se analizó, en muestras de sangre tomadas c/6hs, las respuestas de NGAL, KIM-1 y creatinina sérica. Las mismas aumentaron significativamente a las 18, 30 y 72 h., respectivamente. A dos de los 16 animales se les realizó biopsia renal, en tres tiempos: sin medicación, cuando creatinina sérica alcanzó los 78 micromoles/l y cuando alcanzó el 1.5 de su valor basal. A las 72 h los riñones evidenciaron daño tisular e injuria severa, cuando creatinina sérica empieza a elevarse. La creatinina sérica alcanzó el 1.5 de su valor basal a las 108 h <sup>(35)</sup>. Existe evidencia científica de que valores séricos de parámetros diagnósticos de funcionalidad renal utilizados de rutina (urea, creatinina, proteínas séricas y densidad urinaria) no evidencian diferencia significativa antes y 72 h post ovariectomía en perras <sup>(36)</sup>.

El estudio por imágenes que permite visualizar la circulación de la sangre dentro de los vasos sanguíneos renales es la ecografía doppler color y espectral. El doppler espectral pulsado permite determinar la velocidad punta, las características espectrales y relaciones entre medidas de manera de analizar integralmente el flujo en la arteria renal principal como sus arterias tributarias <sup>(37)</sup>. El ciclo cardiaco y el cambio de frecuencia doppler se ve reflejado en la señal acústica que muestra el análisis doppler espectral pulsado en una escala temporal <sup>(38)</sup>. El índice de resistencia de la arteria renal, permite conocer características de la irrigación del riñón tanto en fases diastólicas como diastólicas, como la valoración promedio. Los datos aportados por ecografía doppler de arteria renal y arterias interlobares, son de gran utilidad per se y en relación a las presiones arteriales medidas durante el estudio ecográfico <sup>(37)</sup>. Su valoración conjunta y en asociación a presión arterial medida por métodos no invasivos y la determinación de biomarcadores de daño renal, complementan al análisis de injuria renal aguda provocada a través del proceso anestésico o quirúrgico.

El propósito del presente proyecto de investigación es analizar la asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda. La aplicabilidad de estos datos sería directa en la clínica médica y anestesiología veterinaria, de manera que puedan los médicos veterinarios evitar sucesos de hipotensión y sus eventuales consecuencias a nivel de la función renal.

## 5.2. RESULTADOS ALCANZADOS POR el(los) INTEGRANTE(S) del PROYECTO DENTRO del ÁREA de CONOCIMIENTO del MISMO: (Publicados, enviados o aceptados para publicar, o inéditos)

**-Meder AR.** (2010). Utilidad de la electrocardiografía en la clínica veterinaria de animales de compañía. Revista Ciencia Veterinaria. Vol. 12. N° 1. Pág. 39-43. Año 2010. ISSN 15151883.

**-Meder, AR;** Adagio, LM; Romero, JE; **Lattanzi, LD;** Wheeler, JT. Asociación entre la relación Ao/AI – Ao/VID en caninos con valvulopatía mitral adquirida. Revista Ciencia Veterinaria. Vol. 13. N° 1. Pág. 17-23. Año 2011. ISSN 15151883.

**-Meder, A.R.;** Arauz, M. S.; Desmarás, E.; Romero, J. E.; Wheeler, J. T.; **Lattanzi, L. D.;** **Vaquero, P.;** **Rio, F. J.;** **Mengelle, P.;** Adagio, L. M. Taquiarritmia atrial paroxística con bloqueo AV de 1° grado – tratamiento con antiarrítmicos clase III. Memorias de la VII Jornada de Ciencia y Técnica de la FCV-UNLPam. ISSN 1853-9750. Res. N° 144/11 CD. Vol. 1. Pág. 17. Año 2011.

**-Meder, AR;** Adagio, LM; Desmarás, E; Poblete, GE; Lapuyade, CL; Olondriz, PA; Montenegro, JM; Lezcano, PA; Arauz, MS. Asociación entre la presión arterial sistólica y el estado de conducta del paciente durante el registro. Libro de Resúmenes de las XIII Jornadas de Divulgación Técnico Científicas 2012 de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Rosario. ISSN 1667-9326. Pág. 203-204. Año 2012.

- Meder, AR; Lattanzi, LD;** Adagio, LM. Taquiarritmia ventricular paroxística en un canino con neoplasia esplénica primaria – Presentación de un caso clínico. Memorias de las 8° Jornadas Veterinarias Latinoamericanas del Interior. Pág. 75. 1 y 2 de Junio de 2012.
- Meder, A.R.;** Lapuyade, C.L.; Olondriz, P.A.; Montenegro, J.M.; Lezcano, P.A.; Poblete, G.E. (2012) Presión arterial sistólica en caninos sanos. INFOVET - Revista del Colegio Médico Veterinario de La Pampa. Editorial REI. Pág. 23-24. Boletín N° 128.
- Meder, A.R.;** Lezcano, P.A.; Poblete, G.E.; Lapuyade, C.L.; Olondriz, P.A.; Montenegro, J.M.; Romero, J.E.; Adagio, L.M.; Wheeler, J.T.; **Lattanzi, L.D.;** Desmarás, E.A.; Arauz, M.S. Valores de presión arterial sistólica, método Doppler Vascular Pulsado, en caninos sanos conscientes. Revista Ciencia Veterinaria. ISSN 1515 - 1883. Volumen 14. Número 1. Pág. 62 - 67. Año 2012.
- Lattanzi, L.D.; Meder, A.R.; Rio, F.J.;** Adagio, L.M. Resección quirúrgica de fractura traumática en lumbar 7. 9° Jornadas Veterinarias Latinoamericanas del Interior. 7 y 8 de Junio de 2013. Rosario. Provincia de Santa Fe.
- Miguel, M.C.; Meder, A.R.; Lattanzi, L.D.; Hierro, J.A.; Rio, F.J.; Vaquero, P.G.; Mengelle, P.;** Romero, J.E.; Wheeler, J.T. Adagio, L.M. Taquiarritmia de presentación fluctuante – Reporte de un caso clínico. Libro de Resúmenes. VIII Jornada de Ciencia y Técnica. I Jornada Interinstitucional. Página 24. Facultad de Ciencias Veterinarias & Facultad de Ingeniería. UNLPam. 12 de Diciembre de 2013. ISBN 950-863-000-0.
- Lattanzi, L.D.; Meder, A.R.;** Mariani, L.E.; Adagio, L.M. Fractura de Cadera – Presentación de un caso clínico quirúrgico. 10° Jornadas Veterinarias Latinoamericanas del Interior. Rosario – Santa Fe – Argentina. 13 y 14 de Junio de 014.
- Meder, Alberto Ramón;** Romero, Juan Enrique; **Lattanzi, Lina Daniela;** Adagio, Lilia Mabel; Wheeler, Juan Tomas; Desmarás, Eduardo Armando Héctor; Arauz, María Sandra. Análisis de la concentración sérica de la fracción amino terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en caninos sanos sin raza definida. XV Jornadas de Divulgación Técnico - Científicas 2014. II Jornada Latinoamericana. Facultad de Ciencias Veterinarias – Universidad Nacional de Rosario. Resolución CD N° 149/04. Fecha 10 de Septiembre de 2014. Pág. 259-260.
- Adagio, L.M.; **Rio, F.J.; Hierro, J.A.; Lattanzi, L.D.;** García, M.G.; Torres, P.; **Mengelle, P.; Meder, A.R.;** **Vaquero, P.G.;** Wheeler, J.T.; Corrada, Y.; Gobello, C. Efectos reproductivos del antagonista de GnRH, Azaline B, en el macho canino. Revista Ciencia Veterinaria. Vol. 15. N° 1. pp. 145 a 162. ISSN 1515-1883. Año 2014.
- Meder, A.R.;** Romero, J.E.; Wheeler, J.T.; Adagio, L.M.; **Lattanzi, L.D.;** Desmarás, E.A.; Lezcano, P.A.; Poblete, G.E.; Lapuyade, C.L.; Olondriz, P.A.; Montenegro, J.M.; Arauz, M.S. Asociación entre distancia del punto E mitral al septo y diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo en caninos sanos. Revista Ciencia Veterinaria. Vol. 16 N° 1. Año 2014. ISSN 1515-1883. Págs. 67-76.
- Meder AR,** Romero JE, Adagio LM, **Lattanzi LD,** Desmarás E, Arauz MS. NT-proBNP – Concentración sérica en 6 razas caninas. Modalidad póster. XIV Congreso Nacional de AVEACA (Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina) y XI Congreso Iberoamericano FIAVAC (Federación Iberoamericana de Asociaciones Veterinarias de Animales de Compañía). Ciudad Autónoma de Bs. As. Año 2014. Fecha 11 y 12 de Septiembre de 2014.
- Lattanzi, L.D.; Meder, A.R.; Miguel, M.C.;** Adagio, L.M. Fractura de L7 – Resolución externa con fijación externa. 1° Congreso Veterinario Latinoamericano del Interior. Rosario – Santa Fe – Argentina. 05 y 06 de Junio de 2015.
- Meder AR, Lattanzi, L.D.; Miguel, M.C.;** Mariani, L.E.; Romero JE, Adagio LM, Wheeler, J.T. Hipertrofia congénita concéntrica del ventrículo izquierdo. Modalidad póster. XV Congreso Nacional de AVEACA (Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina) y XII Congreso Iberoamericano FIAVAC (Federación Iberoamericana de Asociaciones Veterinarias de Animales de Compañía). Ciudad Autónoma de Bs. As. Año 2015. Fecha 24 y 25 de Septiembre de 2015.
- Meder A.** Concentración sérica de la fracción amino terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en 6 razas caninas ampliamente distribuidas en la República Argentina. Revista Científica DROVET NEWS. Julio de 2015. ISSN 2422-7633. Número 3. Págs. 24-25.
- Lattanzi Daniela, Meder Alberto, Miguel Carolina,** Adagio Lilia, García Dina, Buceta Manuel, Luchetti Alejandra, Romero Juan Enrique. Programa municipal de control ético de la fauna urbana. Más de 10 años de experiencia en el partido de Lincoln. 9nas Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica. Colegio de Veterinarios de la provincia de Buenos Aires. Mar de Plata. 2015.
- Miguel MC, Meder AR, Lattanzi LD,** Luna OA, Ricci N, Mariani EL, Adagio LM. Tromboembolismo aórtico

unilateral en un pastor alemán con signos clínicos de inestabilidad en el miembro posterior derecho. Jornadas Cuyanas en Medicina Veterinaria. X Edición. Año 2015.

**-Meder AR, Miguel MC, Giménez ME, Adagio LM, Vaquero PG, Lattanzi LD, Hierro JA, Rio FJ, Mariani LE, Palezza JA, Mengelle P, Wheeler JT.** Prevalencia preliminar exploratoria en 53 caninos de la ciudad de General Pico, La Pampa, Argentina. Jornada de Ciencia y Técnica de la UNLPam. Resolución del Consejo Superior N° 269/2016 de la UNLPam.

**-Lattanzi L.D., Meder A.R., Miguel M.C.,** Fernández M.E. Progresión de lesiones anatomopatológicas a causa de osteopatía hipertrófica secundaria en el esqueleto apendicular canino. 3° Congreso Veterinario Latinoamericano del Interior. Presentación de Póster: Autor de Trabajo. 9 y 10 de Junio de 2017. Salón Metropolitano. Rosario. Argentina.

**-Lattanzi L.D., Meder A.R., Miguel M.C., Rio F.J.** Polimiositis autoinmune en un canino. 3° Congreso Veterinario Latinoamericano del Interior. Presentación de Póster: Autor de Trabajo. 9 y 10 de Junio de 2017. Salón Metropolitano. Rosario. Argentina.

**-Sereno D.P.,** Maisterrena V.D., **Meder A.R., Sosa E.** Efectos de las concentraciones séricas de selenio en dos etapas reproductivas diferentes en una muestra de un rodeo de cría bovino. 3° Congreso Veterinario Latinoamericano del Interior. Presentación de Póster: Autor de Trabajo. 9 y 10 de Junio de 2017. Salón Metropolitano. Rosario. Argentina.

**-Lattanzi LD, Meder AR, Rio FJ, Miguel MC, Lapuyade CL, Gorra Vega MC, Hernández D, Calvo CA, Giménez ME, Cazaux N, Bertoldi G,** Hartfield L. Valoración de relajación y sangrado en ovariectomía canina comparando 6 protocolos anestésicos fijos multimodales. XXXVII Jornadas de Actualización en Ciencias Veterinarias. Organizado por el Colegio Médico Veterinario de Córdoba. Fecha 21, 22 y 23 de Septiembre de 2018. Villa Giardino. Córdoba. Argentina.

**-Meder AR, Lapuyade CL, Cazaux N.** Asociación entre descenso de temperatura y tiempo quirúrgico en esterilización canina. Revista Drovvet News. N° 17. Año 2018. ISSN 2432-7633. Pág. 6-8.

**-Lattanzi, L.D.; Meder, A.R.; Miguel, M.C.; Rio, F.J.; Hierro, J.A.** Insulinoma en un canino hembra. Presentación de caso clínico y resolución quirúrgica. Congreso Veterinario Latinoamericano. Rosario. Argentina. 14 y 15 e Junio de 2019. Primer puesto al Mejor Póster 2019.

**-Lapuyade, C.L.; Meder, A.R.; Gimenez, M.E.; Calvo, C.I.; Hernández, D. H.; Hierro, J.A.** Comparación de la presión arterial sistólica en 6 planes anestésicos endovenosos diferentes y su asociación con el estado de conducta en caninos. Congreso de la Asociación de Anestesia y Analgesia Veterinaria de la República Argentina. 5 y 6 de Abril de 2019. Buenos Aires. Argentina.

**-Miguel M.C., Lattanzi L.D., Rio F.J., Gorra Veja M.C., Cazaux N., Bertoldi, G., Vaquero, P.G.** Análisis de variables fisiológicas em 6 protocolos anestésicos fijos multimodales en procedimientos quirúrgicos de rutina em hembras caninas. Congreso de la Asociación de Anestesia y Analgesia Veterinaria de la República Argentina. 5 y 6 de Abril de 2019. Buenos Aires. Argentina.

**-Río F., Meder A., Lattanzi L.D., Miguel C., Giménez M., Mariani E., Lapuyade C., Gorra Vega M., Hernández D., Hierro J., Vaquero P., Bertoldi G., Cazaux N.** Evaluación de sensibilidad somática y visceral, relajación muscular y ligamentosa y sangrado cutáneo y visceral en 6 protocolos anestésicos fijos multimodales en orquiectomía canina. I Jornada de Ciencia y Técnica y Extensión. IV Jornada Interinstitucional Facultad de Ingeniería – Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam. Jueves 31/10/2019. General Pico. La Pampa. Argentina.

### 5.3. TRABAJOS de INVESTIGACIÓN de los INTEGRANTES del EQUIPO, EN ESTA U OTRA INSTITUCIÓN, RELACIONADOS al PROYECTO:

-Efecto del antiestrógeno citrato de tamoxifeno en parámetros seminales, semiológicos y ecográficos del testículo del perro. Directora: Adagio L. y Co-Director: Wheeler J.T. Integrantes: **Rio F., Lattanzi D., Hierro J.,** Amiano C., García M., Torres P., Corrada Y., Gobello C. Res. CD N° 087/04. FCV-UNLPam.

-Efecto del antiestrógeno citrato de tamoxifeno en parámetros histológicos del testículo del perro. Director: Wheeler J.T. y Co-Directora: Adagio L., Integrantes: D'Amico G., **Hierro J., Lattanzi D., Rio F.,** García M., Torres P., **Mengelle P.** Res. CD N° 174/08. FCV-UNLPam.

-Evaluación del efecto de la resección quirúrgica de tumores mamarios caninos sobre el tiempo de sobrevida libre de enfermedad y general. Director Wheeler J.T. y Co-Directora: Torres P. Integrantes: Audisio S., **Vaquero P.,** Verna E., D'Amico G., Adagio L., **Hierro J.,** Maria A., Sanfilippo S., **Meder A., Galeano F., Lattanzi D.** Res. N° 022/09 CD de la FCV-UNLPam.

-Efectos reproductivos del antagonista GnRH, azaline B, en el canino macho. Directora Adagio L.M. y Co-

Director: Wheeler J.T. Integrantes: **Rio F., Lattanzi L., Hierro J.,** García M., Torres P., **Mengelle P., Meder A., Vaquero P.,** Corrada Y., Gobello C. Res. CD N° 113/10. FCV-UNLPam.

-Asociación entre la concentración sérica del péptido natriurético NT-proBNP y variables constitutivas en caninos sanos de la ciudad de General Pico – Provincia de La Pampa. Directora Arauz M.S. y Co-Directora Adagio L.M., Tesista Doctoral **Meder A.R.** Integrantes: Arias D., Desmarás E., Wheeler J.T., Romero J.E., **Rio F., Vaquero P., Miguel C., Lattanzi L., Mengelle P., Lapuyade C.,** Montenegro J.M., Olondriz P., Poblete G., Lezcano P. Res. CD N° 292/10. FCV-UNLPam.

- Estudio exploratorio para analizar la presencia de *Hepatozoon canis* en perros de la ciudad de General Pico (La Pampa) y determinar el grado de co-infección con otros hemoparásitos. Directora Adagio L.M. y Co-Director Wheeler J.T. Investigadores: **Meder A.R., Lattanzi L.D., Rio F.J., Miguel, Mengelle P., Vaquero, P.G.** Resolución N° 171/2014. FCV-UNLPam.

-Evaluación de protocolos anestésicos fijos multimodales en procedimientos quirúrgicos de rutina en caninos domésticos. Director **Meder A.R.** y Co-Directora **Lattanzi L.D.** Trabajo Final de Especialidad en Clínica Médica de Perros y Gatos: **Rio F.J., Miguel, M.C., Lapuyade, C.L., Gorra Vega, M.C.,** Lattanzi, L.D. Integrantes: **Bertoldi, G.O., Cazaux, N., Hernández, D., Calvo, C.I.** Res. CD N° 055/2017. FCV- UNLPam

## 6. DESCRIPCIÓN del PROYECTO

### 6.1. PROBLEMA CIENTÍFICO, OBJETIVOS, HIPÓTESIS y RESULTADOS ESPERADOS del PROYECTO PROBLEMA CIENTÍFICO:

Los procedimientos anestésicos inhalatorios inducen inconsciencia, relajación y ausencia de dolor de manera de permitir el acto quirúrgico en perros y gatos domésticos. La depresión inducida por la combinación de agentes farmacológicos provoca, en mayor o menor grado, hipotensión, hipoxia e hipotermia. Estos efectos negativos son inherentes a todo protocolo anestésico general y pueden, en casos severos y por sobre límites umbral, generar lesiones en órganos primarios de la economía como riñones, cerebro y corazón. La diversidad presente en la especie canina doméstica, asociada principalmente a la talla, establece diferencias significativas en cuanto a pérdida de calor, regulación de metabolitos internos asociados a la dieta/tiempo entre comidas y el control de variables como presión arterial sistémica. Los biomarcadores de función renal, utilizados de rutina en la clínica diaria como urea y creatinina, no presentan la sensibilidad necesaria para establecer daño renal agudo promovido por el estado anestésico y tiempo quirúrgico, ni asociados a la talla de los caninos domésticos. En medicina humana, en la última década, se han comenzado a estudiar y analizar varios nuevos biomarcadores moleculares que muestran elevada sensibilidad y especificidad. En medicina veterinaria, estos estudios son escasos y no permiten una generalización apropiada. Sin embargo, kits comerciales se presentan en el mercado veterinario con especificidad para la especie canina. En este sentido, la valoración de daño renal agudo, inducido por procedimientos anestésicos, en pacientes caninos de distinta talla no ha sido estudiada. La protocolización y estandarización como biomarcador de injuria renal aguda del Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) requiere de una cuidadosa evaluación, monitoreo, estudio y análisis de sus ventajas y desventajas en el marco anestésico y quirúrgico de manera de asegurar una adecuada transferencia al medio profesional.

#### OBJETIVOS:

##### 1) GENERAL:

- Evaluar la asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda.

##### 2) ESPECÍFICOS:

- Estudiar la concentración de Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) urinario en 3 tiempos asociados a procedimiento anestésico/quirúrgico.

- Evaluar hemodinámicamente la vasculatura renal principal mediante doppler espectral pulsado.

- Analizar presión arterial sistémica en etapa pre-anestésica, intraquirúrgica, 24 h y 72 h posquirúrgica.

#### HIPÓTESIS:

La concentración de Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) se asocia negativamente a la talla del paciente en hembras caninas sometidas a ovariectomía a consecuencia de la hipotensión.

**RESULTADOS ESPERADOS POR EL PROYECTO:**

La evaluación del nuevo biomarcador Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda permitirá analizar: 1) Su variabilidad en relación a tiempos anestésicos y quirúrgicos en perros domésticos, 2) Determinar su correlación con la talla del paciente canino hembra sometido a ovariectomía mediana, 3) Establecer la asociación entre el mismo y variables hemodinámicas registradas por métodos no invasivos de utilización diaria en la clínica de animales de compañía y 4) Conocer los efectos de la hipotensión sistémica inducida por el efecto anestésico sobre la función renal post- anestésica. Los hallazgos obtenidos permitirán protocolizar su utilización como biomarcador en animales de compañía. Por último, el trabajo grupal e interdisciplinario colaborará en la elaboración de una Tesis de Doctorado de la carrera de Doctorado en Ciencia, Tecnología e Innovación Agropecuaria de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de Río Cuarto.

**6.2. METODOLOGÍA, MODELOS y TÉCNICAS**

**MUESTRA:** Para el desarrollo experimental se seleccionarán caninos sanos de raza pura, mestizos y sin raza definida (SRD), de sexo hembra y mayores a 6 (seis) meses de edad los cuales conformarán una muestra total de 24 animales. Se utilizarán caninos que concurren al Hospital Escuela de Animales Pequeños de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa, de la canilera municipal de la ciudad de General Pico, de la Asociación Piquense Protectora de Animales y pacientes de la actividad veterinaria privada, todos de la Provincia de La Pampa.

**METODOLOGÍA:** Las hembras caninas enteras seleccionadas se dividirán en 3 grupos – menores de 8 kg de peso, entre 8 y 20 kg de peso y mayores de 20 kg de peso– en cantidades estadísticas equivalentes (8 animales por grupo). A cada canino, en forma individual, se le realizará un examen clínico de rutina para establecer el estado de salud y se le efectuarán los siguientes exámenes complementarios, previos al ensayo:

**1) Examen Hematológico:** Se extraerá sangre venosa utilizando EDTA 3K<sup>+</sup> como anticoagulante. Los parámetros a determinar serán: Recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos, dosaje de hemoglobina, hematocrito y fórmula leucocitaria relativa y absoluta. Para el procesamiento del hemograma se utilizará el autoanalizador Mindray BC 30. Para la observación del frotis sanguíneo se utilizará la coloración de Tinción

15.

**2) Examen Bioquímico:** Se trabajará con tubos sin anticoagulantes para la obtención de suero, centrifugando la muestra dentro de los 60 minutos de la extracción (15 min a 2500 rpm). El suero se conservará a -20°C hasta su procesamiento. Se realizarán las siguientes determinaciones: Glucosa, Urea, Creatinina, Proteínas Totales, Albúmina, Fosfatasa Alcalina y Gama Glutamil Transferasa (Reactivos del Laboratorio Wiener Lab.). Las mismas serán procesadas en un equipo semiautomático Metrolab 1600 DR. La evaluación bioquímica se realizará en 3 etapas: 1) Pre-Anestésica, 2) 24 hs Post-Quirúrgica y 3) 72 hs Post-Quirúrgica.

**3) Examen Urinario:** Se trabajará con frascos de recolección estériles, se colectará orina por punción transabdominal y/o sondaje vesical. Se realizará un examen urinario que constará de: 1) Físicoquímico (densidad, pH, proteínas, sangre entera, hemoglobina, nitritos, leucocitos, urobilinógeno, glucosa, cuerpos cetónicos), 2) Sedimento urinario (celularidad, bacterias, leucocitos, eritrocitos, cristales, otros) y 3) Bioquímico urinario (Urea, Creatinina, Fosfatasa alcalina y Gama glutamil transferasa). La evaluación urinaria se realizará en 3 etapas: 1) Pre-Anestésica, 2) 24 hs Post-Quirúrgica y 3) 72 hs Post-Quirúrgica.

**4) Examen de Presión Arterial Sistémica:** Se realizará mediante: 1) Doppler Vascular Pulsado: Se procederá a la toma de la presión arterial sistólica, mediante la utilización de un tensiómetro aneroide (Marca HEINE), manguito neonatal o pediátrico (Marca SURGI-CUF) y Doppler Vascular Pulsado (Marca MEDMEGA). Los registros serán realizados con el animal en decúbito lateral derecho, sobre el miembro posterior derecho y sobre la arteria metatarsiana dorsal derecha y 2) Monitor Multiparamétrico: Se procederá a la toma de presión arterial sistólica, media y diastólica mediante método oscilométrico (Marca

GT9000M). Los registros serán realizados con el animal en decúbito lateral derecho o en estación, sobre el miembro anterior izquierdo o la base de la cola. La evaluación se realizará en 3 etapas: 1) Pre-Anestésica, 2) 24 hs Post-Quirúrgica y 3) 72 hs Post-Quirúrgica.

**5) Examen Doppler Espectral Pulsado Renal:** Se procederá al registro doppler del flujo arterial renal mediante la utilización de un ecocardiógrafo (Marca SONOSCAPE – Modelo S6V), asistido por transductores acústicos phased arrays de 5Mz. Los registros serán realizados con el animal en decúbito lateral izquierdo, rasurando las áreas exploratorias y posicionando el animal sobre una camilla diseñada específicamente para la técnica.

**6) Determinación de NGAL Urinario:** Determinación de la concentración urinaria de Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL). Se trabajará con frascos de recolección estériles, se colectará orina por punción transabdominal y/o sondaje vesical. Se utilizarán Kits ELISA canino específicos comercialmente disponibles. La evaluación de NGAL se realizará en 3 etapas: 1) Pre-Anestésica, 2) 24 h Post-Quirúrgica y 3) 72 h Post-Quirúrgica.

**MODELO:** Los caninos seleccionados se dividirán en 3 grupos (< a 8 kg, 8 a 20 kg y > a 20 kg). A cada grupo en ensayo se aplicará el mismo protocolo anestésico inhalatorio y se le realizará una ovariectomía mediana. Cada procedimiento quirúrgico se establecerá bajo las máximas normas de asepsia que se indican o están pre-establecidas para este tipo de intervenciones médicas. Los pasos con cada muestra canina serán los siguientes, de manera de desarrollar un ensayo sistemático e igual en cada una:

**A)** Los animales aparentemente sanos, se alojarán en las dependencias de internación del HEAP, en caniles individuales, tamaño según talla del animal, un día previo al ensayo, para su adecuación y ambientación y correcto manejo del ayuno. Se les tomarán muestras de sangre entera y de orina, se medirá presión arterial de forma no invasiva y por ecografía doppler pulsado se valorará la hemodinamia renal. Luego de las tomas de muestra y estudios, se los alimentará con alimento balanceado, tendrán acceso a agua y serán paseados por el jardín de la facultad luego del muestreo, a fin de minimizar su estrés y mejorar su sociabilización.

**B)** Esta etapa se realiza en 3 tiempos distintos.

**Tiempo 0:** Estando en ayuno de 8 hs de sólido y líquido, recibirán medicación pre-anestésica (acepromacina 0.5 mg/kg de acepromacina y 0.02 mg/kg de fentanilo por vía intramuscular en músculos lumbares derechos). 15 minutos post inyección, se les colocará bajo condiciones de asepsia y tricotomía, un abocath EV n°20 o 22 según talla del paciente, en la vena cefálica antebraquial derecha. Previa infiltración del sitio de colocación con 0,3 ml de Lidocaína al 2%, con aguja hipodérmica n°25/8. Se conectarán a guía de suero CNa<sup>+</sup> al 0,9 % a razón de 5 ml/kg/h. Se colocará un manguito de tensiometría, luego de realizar tricotomía con peladora cuchilla cero una superficie de 2 x 2 cm, en la cara medial y distal del antebrazo, en relación al sitio de palpación del pulso arterial metacarpiano y sobre la arteria metatarsiana dorsal.

**Tiempo 1:** Se procederá a la inducción anestésica con propofol 3 mg/kg endovenoso. Serán intubados con tubo endotraqueal topicado con gel de lidocaína, según técnica, se insuflará el balón y se conectará al paciente al sistema de anestesia inhalada administrando isoflurano al 2.5% con un flujo de oxígeno al 100% de 1.5 l/min. Se registrarán las mediciones de presión arterial por oscilometría, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura esofágica, calidad de pulso sublingual, calidad de pulso metatarsiano, color de mucosa oral y tiempo de llenado capilar, el tiempo que dure el acto quirúrgico. Los datos serán registrados cada 5 minutos, en una planilla por paciente.

**Tiempo 2:** Se procederá a realizar la ovariectomía mediana según técnica convencional.

**C)** Estando el paciente aun en ayuno post quirúrgico y antes de ser alimentado, a las 24 hs post cierre de vaporizador, se tomarán muestras para hemograma, bioquímica sanguínea, análisis de orina y determinación de NGAL. Se realizarán asimismo las determinaciones de presión arterial no invasiva y de doppler espectral pulsado de la vasculatura renal. Recibirán alimento y agua, serán paseados y se les

administrará tramadol  
1mg/kg/8hs durante los primeros 3 días post quirúrgicos.

D) A las 72 hs post cierre de vaporizador, se tomarán muestras para hemograma, bioquímica sanguínea, análisis de orina y determinación de NGAL. Se realizarán, asimismo, las determinaciones de presión arterial no invasiva y de doppler espectral pulsado de la vasculatura renal. Quedarán en observación hasta su retiro por dueños particulares o veterinarios del servicio de la canilera municipal. Si la evolución quirúrgica fuera favorable, serán citados para control a los 14 días post quirúrgicos. El suero y las muestras de orina se conservarán a -20°C hasta su procesamiento, si el mismo no es inmediato.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** La variable respuesta o dependiente será la concentración urinaria de NGAL (ng/mL) y las variables explicativas o independientes serán: a) Peso (kg); b) Hemograma eritrocitario (N° eritrocitos por mm<sup>3</sup>, hemoglobina en gr/dl, hematocrito en %), c) Bioquímica sérica (glucosa en mg/dl, urea en mg/dl, creatinina en mg/dl, proteínas totales en gr/dl, albúmina en gr/dl, fosfatasa alcalina UI/l y gama glutamil transferasa UI/l), d) Urianálisis (proteína en mg/dl, densidad, pH, sedimento celular en n°/ml de orina), e) Bioquímica urinaria (glucosa en mg/dl, urea en mg/dl, creatinina en mg/dl, proteínas totales en gr/dl, albúmina en gr/dl, fosfatasa alcalina UI/l y gama glutamil transferasa UI/l), f) Presión arterial sistémica (máxima, media y mínima en mmHg) y g) Doppler espectral pulsado renal (velocidad de punta en m/s, índice de resistencia, otras medidas cuantitativas de evaluación).

Si se cumplen los supuestos de una distribución normal de la variable respuesta, se evaluará la relación con las componentes sistémicas continuas por regresión. La relación entre la variable respuesta y cada variable explicativa en función del tiempo se analizará mediante la prueba paramétrica de ANOVA de medidas repetidas, seguido por el post test de Tuckey. Los valores de NGAL se expresarán como media ± EE (error estándar). Si los mencionados supuestos de normalidad no se cumplen, incluso luego de una transformación normalizante, se recurrirá a un modelo mixto para medidas repetidas y los valores de NGAL se expresarán como mediana ± Iqr (rango intercuartílico). Se considerarán diferencias significativas cuando  $p < 0,05$  y tendencias cuando  $0,05 \leq p < 0,1$ .

Estos análisis se realizarán mediante software de dominio público: InfoStat. Versión 2018p.

### 6.3. CONTRIBUCIÓN al CONOCIMIENTO CIENTÍFICO y/o TECNOLÓGICO y a la RESOLUCIÓN de los PROBLEMAS

Los procedimientos quirúrgicos en animales de compañía requieren protocolos anestésicos seguros, económicos y factibles. La utilización de una combinación de drogas permite disminuir las dosis individuales, aminorar sus efectos adversos, mejorar su sinergia y ampliar sus efectos anestésicos, analgésicos, relajantes, etc. Sin embargo, los efectos adversos sobre ciertos órganos diana de la economía (aparato urinario) asociados a tiempo quirúrgico, talla del paciente, estado de hidratación, efecto del ayuno pre-quirúrgico e idiosincrasia propia del acto quirúrgico, pueden generar alteraciones estructurales y funcionales en forma inmediata así como en forma crónica. Este proyecto pretende, en primer término, aumentar el estado actual del conocimiento de los efectos del procedimiento anestésico y quirúrgico sobre la funcionalidad renal de animales de compañía (perros) y, en segundo lugar, analizar y estandarizar distintos marcadores orgánicos de funcionalidad renal (urinarios, séricos, plasmáticos, etc.). Estos hallazgos favorecerán una utilización más segura de los procedimientos anestésicos en tratamientos quirúrgicos de rutina en caninos domésticos.

### 6.4. CRONOGRAMA ANUAL de ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	AÑO 2021		AÑO 2022		AÑO 2023	
	Semestre		Semestre		Semestre	
	1°	2°	1°	2°	1°	2°
Búsqueda y actualización bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Selección de animales / Formación de grupos	X	X	X	X		
Realización de Trabajo de Campo		X	X	X	X	
Presentaciones en Congresos			X	X	X	X



Análisis estadístico de los datos					X	X
Presentación informe final						X

## 7. INFRAESTRUCTURA y PRESUPUESTO

### 7.1. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES REQUERIDOS por el PROYECTO YA EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN:

#### INFRAESTRUCTURA:

-Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa. Sala de atención clínica o consultorios externos, sala de cirugía, laboratorio de análisis clínicos, sala de ecografía y ecocardiografía y sala de internación postquirúrgica.

#### EQUIPAMIENTO:

-Equipamiento quirúrgico: camillas, porta sueros, carro de medicamentos, carro de traslado de pacientes postquirúrgicos, instrumental quirúrgico, estufa de esterilización, rasuradora con cuchillas N°40 - N°50.

-Equipamiento de monitoreo quirúrgico: monitor multiparamétrico.

-Mesa de ecocardiografía.

-Refractómetro.

-Microcentrífuga.

-Macrocentrífuga.

-Pipetas automáticas.

-Traqueotubos con balón N° 4.5-5.0-5.5-6.0-6.5-7.0-7.5-8.0-8.5.

-Tubo con oxígeno.

-Bolsa de resucitación tipo Ambú.

-Microscopio óptico.

-Tensiómetro aneroides Marca HEINE – Modelo GAMA 4.5.

-Doppler Vascular Pulsado Marca MEDMEGA – Modelo DV 610.

-Manguitos neonatales y pediátricos Marca SURGI-CUF N° 1-2-3-4-5.

-Ecógrafo Doppler (Modos color y espectral pulsado/continuo) con sondas acústicas phased arrays de 2Mz y 5Mz Marca SONOSCAPE S6V y Mindray M7.

-Autoanalizador Mindray BC 30. Recuento hematológico completo.

-Metrolab 1600. Marca Wiener. Recuento semiautomático de muestras plasmáticas y serológicas sanguíneas.

-Pulsioxímetro Marca CONTEC – Modelo PM60A.

-Medidor de Glucosa Marca ACCU CHECK PERFORMA.

-Medidor de Presión Arterial no Invasivo Marca CONTEC – Modelo 08A.

-Monitor Multiparamétrico Marca GT9000M.

-Balanza digital (rango 0.1 kg – 150 kg).

#### SERVICIOS:

-Los estudios hematológicos (hemograma completo, bioquímica sérica y urianálisis) se realizarán el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Escuela de Animales Pequeños de la FCV-UNLPam.

-Los estudios hemodinámicos (ecografía doppler, determinación de presión arterial, monitoreo intraoperatorio multiparamétrico) serán realizados por el Servicio de Cardiología del Hospital Escuela de Animales Pequeños de la FCV-UNLPam.

#### BIENES DE CONSUMO:

-Kit serológico para la determinación de biomarcador renal.

-Hojas de bisturí N°4.

-Solución fisiológica al 0.9% (250 ml).

-Guías de suero.

-Gasas estériles.

-Guantes estériles N° 6.5, 7, 7.5, 8.

-Catéteres tipo angiocatt N° 18-20-22.

-Campos quirúrgicos estériles de 60-60 y 90-90.

-Cinta adhesiva hospitalaria.

- Gel para ultrasonografía.
- Reactivos para bioquímica sérica: GPT-GOT-FAL-GGT-Lactato-Urea-Creatinina-Calcio-Fósforo-Proteínas Totales-Albúmina-Glucosa.
- Jeringas de 3 ml – 5 ml – 10 ml.
- Agujas 25/8 – 40/8
- Tiras reactivas para orina (WIENER Lab.).
- Solución de ácido nítrico al 3%.
- Suturas de nylon N° 30 – 40.
- Suturas de Lino N° 20 – 30 – 40.
- Solución del Clorhexidina.
- Solución no jabonosa de iodo Povidona.
- Solución antiséptica de agua oxigenada.
- Alcohol puro de 96°.
- Vendas tipo cambridge de 5 cm - 7.5 cm – 10 cm.
- Algodón y torundas de algodón.
- Pipetas tipo Pasteur descartables.
- Material de vidrio: portaobjetos, pipetas de glóbulos rojos, pipetas de glóbulos blancos, tubos de centrífuga, tubos de ensayo, capilares para microhematocrito, etc.
- Frascos de plásticos estériles para recolección de orina.
- Tubos con EDTA 3K<sup>+</sup>.
- Tubos sin anticoagulantes para suero.

**7.2. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES NECESARIOS para el PROYECTO y NO DISPONIBLES en esta FACULTAD**

**7.3. JUSTIFICACIÓN de la ADQUISICIÓN o FACTIBILIDAD de ACCESO en CONDICIONES de PRESTAMO o USO de los BIENES NO EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN ADQUISICIÓN DE BIENES NO EXISTENTES EN ESTA INSTITUCIÓN:**

**ADQUISICIÓN DE BIENES DE CONSUMO:**  
 Para la realización de las técnicas quirúrgicas, los análisis de laboratorio y las restantes determinaciones pre- quirúrgicas se utilizarán los bienes de consumo detallados en el punto 7.1 del presente proyecto de investigación.

**7.4. ESPECIFICAR otras FUENTES de FINANCIACIÓN**

Los insumos para procedimientos quirúrgicos y análisis de laboratorio serán financiados por la Secretaria de Investigación, Posgrado y Extensión de la Facultad de Ciencias Veterinaria de la Universidad Nacional de La Pampa y por recursos propios generados por el Servicio Externo del Hospital Escuela de Animales Pequeños de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.

**7.5. PRESUPUESTO ESTIMADO para el PROYECTO PRESENTADO (Total y Anual)**

Bienes de Consumo .....	\$ 102.000
Viajes.....	\$ 22.000
Otros (Presentaciones a Congresos/Jornadas).....	\$ 9.500
<b>Total:</b> .....	<b>\$ 133.500</b>
<b>AÑO 1</b> .....	<b>\$ 23.000</b>
<b>AÑO 2</b> .....	<b>\$ 65.800</b>
<b>AÑO 3</b> .....	<b>\$ 44.700</b>

*\* El Consejo Directivo adjudicará presupuesto a cada Proyecto de acuerdo a su Presupuesto de Ciencia y Técnica anual, tomando en cuenta normas y criterios que el mismo determine.*

**8.1. BIBLIOGRAFÍA**

1. Muir W. Manual de Anestesia Veterinaria. Cuarta Edición. Madrid-España: Elsevier Mosby; 2008.
2. Muir W, Hubbell J. Manual de Anestesia Veterinaria. Zaragoza: Acribia; 1992.
3. Mucha C. Hipertensión e hipotensión arterial. REDVET [internet] 2007 [consultado 17 junio 2019] VIII (7): 4 paginas. Disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707.html>
4. Hall JE, Guyton AC. Tratado de Fisiología Medica. Edición en español de la 12° edición de la obra Textbook of medical physiology. España: Elsevier; 2011
5. Walsh M1, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. Anesthesiology [internet] 2013 [consultado 8 de mayo de 2019]; V 119(3). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835589>
6. Redondo García JI, Rubio Zaragoza, Gómez Villamandos RJ, Sopena Juncosa JJ, Soler Canet C, Carrillo Poveda JM. Estudio de la Presión Arterial Intraoperatoria en el Perro. Revisión de 976 casos y 1334 horas de Anestesia. Clínica veterinaria de pequeños animales [internet] 2005 [consultado 8 de mayo de 2019]; 25(2): 0127-127. Disponible en <https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/11307064v25n2/11307064v25n2p127.pdf>
7. Clarkson C, Fletcher T. Anatomía del Riñón y el Uréter Proximal. En: Bartges J. Nefrología y Urología de Pequeños Animales. Argentina: Editorial Intermédica; 2013. Páginas 3-9.
8. Brown, S. Fisiología de los Riñones. En: Bartges J. Nefrología y Urología de Pequeños Animales. Argentina: Editorial Intermédica; 2013. Páginas 10-18.
9. Bovee KC, Webster GD. Values for Intrarenal Distribution of Blood flow using xenon 133 in the Anesthetized Dog. Am J Vet Res [internet] 1972 [consultado junio 2019]; 33(3): 501-509. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5014458>
10. McKinlay J, Tyson E, Forni LG. Renal Complications of Anesthesia. Anesthesia [internet] 2018 [consultado 18 mayo 2019]; 73 (issue S1): 85-94. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14144>
11. Cortadellas O, Fernández-del Palacio MJ. Diagnosis and Therapy of Canine and Feline Chronic Kidney Disease (CKD). Part 1: patient evaluation. Clin. Vet. Peq. Anim. [internet] 2012 [consultado agosto 2019]; 32(4): 215-223. Disponible en [https://www.researchgate.net/publication/291206845\\_Diagnosis\\_and\\_therapy\\_of\\_canine\\_and\\_feline\\_chronic\\_kidney\\_disease\\_CKD\\_Part\\_1\\_patient\\_evaluation](https://www.researchgate.net/publication/291206845_Diagnosis_and_therapy_of_canine_and_feline_chronic_kidney_disease_CKD_Part_1_patient_evaluation)
12. Cowgill, L. Grading of Acute Kidney Injury [internet]. UK.:IRIS; 2013 [Consultado 18 mayo 2019]. [https://iris-kidney.com/pdf/iris-grading-of-acute-kidney-injury-\(final\).pdf](https://iris-kidney.com/pdf/iris-grading-of-acute-kidney-injury-(final).pdf)
13. International Renal Interest Society (IRIS) Ltd. IRIS. UK [internet] 2019 [consultado diciembre 2019] Disponible en [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf)
14. Di Bartola SP. Renal Disease: Clinical Approach and Laboratory Evaluation. En: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th ed. Saint Louis: Elsevier Saunders; 2005. 1716-1730
15. Von Hendy-Willson VE, Pressler BM. An Overview of Glomerular Filtration Rate Testing in Dogs and Cats. Veterinary journal [internet] 1997 [consultado noviembre 2019]; 188(2): 156-65. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541957>
16. Braun JP, Lefebvre HP, Watson AD. Creatinine in the Dog: A Review. Veterinary Clinical Pathology [internet] 2003 [consultado noviembre 2019]; 32(issue 4): 162-179. Disponible en 10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x
17. Craig J, Seguela CJ, Queau Y, et al. Redefining the Reference Interval for Plasma Creatinine in Dogs: Effect of Age, Gender, Body Weight, and Breed. J Vet Intern Med [internet] 2011 [consultado septiembre 2019]; 20(3)740. [https://www.researchgate.net/publication/37625423\\_Redefining\\_the\\_reference\\_interval\\_for\\_plasma\\_creatinine\\_in\\_dogs\\_Effect\\_of\\_age\\_gender\\_body\\_weight\\_and\\_breed](https://www.researchgate.net/publication/37625423_Redefining_the_reference_interval_for_plasma_creatinine_in_dogs_Effect_of_age_gender_body_weight_and_breed)
18. Hokamp JA, Nability MB. Renal Biomarkers in Domestic Species. Veterinary Clinical Pathology [internet] 2016 [consultado noviembre 2019];45(1):28-56 Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918420>
19. Segev G. Biomarkers of Kidney Disease: potential utilities. IRIS [internet] 2018 [consultado febrero 2020] Disponible en [http://www.iris-kidney.com/education/renal\\_biomarkers.html](http://www.iris-kidney.com/education/renal_biomarkers.html)
20. Ilchyshyn NP, Villiers E, Monti P. Validation of a Spectrophotometric Method for GGT Measurement in

- Canine Urine and Determination of the Urine GGT-to-Creatinine Ratio Reference Interval and Biological Variation in 41 Healthy Dogs. *J Vet Diagn Invest* [internet] 2019 [consultado enero 2020]; 31(1):33–39. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30451096>
21. Clemons AS. Urinary Enzyme Evaluation of Nephrotoxicity in the Dog. *Sage Journals* [internet] 1998 [consultado noviembre 2019]; 26(issue 1): 29-32. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30451096>
22. Xu SY, Carlson M, Engström A, Garcia R, Peterson CG, Venge P. Purification and Characterization of a Human Neutrophil Lipocalin (HNL) from the Secondary Granules of Human Neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest.* [internet] 1994 [consultado febrero 2020]; 54(5):365-76. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7997842>
23. Segev G, Palm C, LeRoy Be, Cowgill LD. Evaluation of NGA Lipocalin as a Marker of Kidney Injury. *J Vet Intern Med.* [internet] 2013 [consultado 11 febrero 2020]; 27(6):1362-7. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020513>
24. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito H, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels Reflect Damage to Glomeruli, Proximal Tubules, and Distal Nephrons. *Kidney International.* [internet] 2009 [consultado febrero 2012] ; 54-(5): 285-294. Disponible en <https://doi.org/10.1038/ki.2008.499>
25. Cianciolo R, Hokamp J, Nabity M. Advances in the Evaluation of Canine Renal Disease, *The Veterinary Journal* [internet] 2016 [consultado enero 2020]; 215:21-9. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27198066>
26. Hsu WL1, Lin YS, Hu YY, Wong ML, Lin FY, Lee YJ. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Dogs with Naturally Occurring Renal Diseases. *J Vet Intern Med* [internet] 2014 [consultado febrero 2020]; 28(2): 437-42. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12288>
27. Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, Kuo-Hsuan H, Hsu WL. Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Acute Canine Kidney Injury. *BMC Vet Res.* [internet] 2012 [consultado febrero 2020]; 8: 248. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270335>
28. Kim YM, Polzin DJ, Rendahl A, Granick JL. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Dogs with Stable or Progressive Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* [internet] 2019 [consultado febrero 2020]; 33(2):654-661. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30767290>
29. Palm CA, Segev G, Cowgill LD, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Marker for Identification of Acute Kidney Injury and Recovery in Dogs with Gentamicin-induced Nephrotoxicity. *J Vet Intern Med.* [internet] 2016 [consultado enero 2020]; 30(1):200–205. [published correction appears in *J Vet Intern Med.* 2016 Jul;30(4):1552] Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jvim.13819>
30. Zhang A, Cai Y, Wang PF, et al. Diagnosis and Prognosis of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin for Acute Kidney Injury with Sepsis: a Systematic Review and meta-analysis. *Crit Care.* [internet] 2016 [consultado Marzo 2020]; 20(article number41). Disponible en <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1212-x>
31. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998; 273(7):4135–4142. <https://www.jbc.org/content/273/7/4135>
32. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of Kidney Injury Molecule-1, a Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration. *J Biol Chem* [internet] 2002 [consultado enero 2020]; 277(42):39739-48. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12138159>
33. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Biomarker for Human Renal Proximal Tubule Injury. *Kidney International.* [internet] 2002 [consultado enero 2020]; 62: 237–244. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815485412>
34. Bonventre JV, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a Urinary Biomarker and Much More. *Nephrology Dialysis Transplantation* [internet] 2009 [consultado marzo 2020]; 24(Issue 11): 3265–3268. Disponible en <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp010>
35. Zheng JS, Jing-Nie, Zhu TT, Ruan HR, Xue-Wei, Rui-Wu. Screening of Early Diagnostic Markers of Gentamicin-induced Acute Kidney Injury in Canines. *J Vet R.* [internet] 2019 [Consultado enero 2020];

63(3):405–411. Disponible en doi:10.2478/jvetres-2019-0048

36. Idrovo Ortíz JZ. Comparación de dos Protocolos Anestésicos Utilizados para Ovariohisterectomía en Perras y su Impacto en la Función Renal Mediante Análisis Sanguíneos y Urianálisis [tesis de maestría Internet] 2018 [consultado febrero 2020]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/29513>

37. Matton JS, Nylan TG. Diagnóstico ecográfico en pequeños animales. 3<sup>ra</sup> Edición. Multimédica ediciones veterinarias. Barcelona. 2016.

38. Boon JA. Ecocardiografía veterinaria. 2° Edición. Multimédica ediciones veterinarias. Barcelona. 2012.