



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Efecto de la inoculación vía oral de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* en perros con síndrome urémico”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

CHEYENNE MUÑOZ VARGAS

ASESOR: MVZ. EMILIO LÓPEZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

“Efecto de la inoculación vía oral de Lactobacillus delbrueckii subespecie bulgaricus en perros con síndrome urémico”

Que presenta la pasante: **CHEYENNE MUÑOZ VARGAS**

Con número de cuenta: **41303291-5** para obtener el Título de la carrera: **Medicina Veterinaria y Zootecnia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 31 de enero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Tonatiuth Alejandro Cruz Sánchez	
VOCAL	M. en C. Gerardo Garza Malacara	
SECRETARIO	M.V.Z. Emilio López Rodríguez	
1er. SUPLENTE	M.V.Z. David Ramírez Martínez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Gerardo Arcila López Tello	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/ntm*

ÍNDICE

RESUMEN:	5
1. MARCO TEÓRICO:	6
1.1 Antecedentes:.....	6
1.2 Ciclo de la urea en el organismo (conversión del amoniaco a urea):	7
1.3 Síndrome urémico:.....	11
1.4 Uremia prerrenal:.....	15
1.5 Uremia renal y post- renal por insuficiencia renal (Azotemia):.....	16
1.7.- Causas de insuficiencia renal en caninos.....	23
1.8 Manejo de la uremia:	27
1.9 Importancia de la microbiota en el incremento de toxinas urémicas en IRC:	29
1.10 Manejo de la uremia con tratamiento sin diálisis:	32
1.11 Utilización de probióticos para contrarrestar el fenómeno de uremia:	33
1.12 <i>Lactobacillus bulgaricus</i> : generalidades y su uso en pacientes con síndrome urémico:.....	36
1.13 Otros suplementos en el manejo de uremia:	38
1.14 Pruebas para demostrar el grado de efectividad:	39
2.- OBJETIVOS	40
OBJETIVO GENERAL:	40
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
3.- HIPÓTESIS	40
4.- DISEÑO EXPERIMENTAL	41
5.- METODOLOGÍA	42
6.- RESULTADOS	48
7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	51

8.- DISCUSIÓN	55
9.- CONCLUSIÓN	58
10.- REFERENCIAS:	59

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1 Manifestaciones clínicas asociadas a síndrome urémico	12
Tabla 2. Principales agentes causantes de enfermedad renal (Morgan & cols, 2004)	21
Tabla 3. Enfermedades/ trastornos asociados con glomerulonefritis en perros y gatos. (Morgan & cols, 2004)	22
Tabla 4. Principales enfermedades renales caninas de origen genético. (Layssol & cols, 2007)	23
Tabla 5. Índices que pueden ayudar a diferenciar la azotemia prerrenal de la IRA. (Morgan & cols, 2004)	25
Tabla 6. Caninos usados como grupo experimental	43
Tabla 7. Caninos usados como grupo control.	44
Tabla 8. Reactivos utilizados para el proceso de medición de urea.	46
Tabla 9. Cantidad de reactivo utilizado en el procesamiento de las muestras	47
Tabla 10. Imagen de reactivos utilizados.	47
Tabla 11. Concentración previa de urea (mg/dl) de cada unidad del grupo control , concentración previa de urea (mg/dl) del grupo experimental y dosis inoculada en el grupo experimental.	48
Tabla 12. Concentración de urea (mg/l) por unidad experimental, 8 días después de la aplicación de Lactobacillus delbrueckii", en comparación con un testigo absoluto (grupo control).	49
Tabla 13. Concentración de urea (mg/l) por unidad experimental, 16 días después de la aplicación de Lactobacillus delbrueckii, en comparación con un testigo absoluto (CONTROL).	50
Tabla 14. Promedio de concentración de urea en suero en el tratamiento experimental y tratamiento control y resultados de la comparación de medias a los 8 y 16 días después de la aplicación de Lactobacillus delbrueckii via oral.	51
Tabla 15. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo previo (día 0).	54
Tabla 16. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo 1 (día 8)	54
Tabla 17. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo 2 (día 16)	54

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Forma de eliminación de urea en el organismo (Muñoz & López, 2019)	9
Figura 2. Ciclo de la urea (Muñoz, 2019)	10
Figura 3. Algoritmo para el planteamiento diagnóstico inicial de la sospecha de uremia (Grauer, 2007)	18
Figura 4. Relación entre lesión renal, pérdida de nefronas, adaptaciones renales compensadoras y progresión final de la insuficiencia renal (Elliott, 2006).	19
Figura 5. Fisiopatología de la necrosis tubular isquémica (Arakaki, 2003)	24
Figura 6. Molécula de p-cresol, indoxil sulfato y ácido fenilacético (Vanholder & cols, 2003)	32
Figura 7. Mecanismo de acción de los probióticos. (Esper & Flores, 2009)	34
Figura 8. Tratando la causa de la disbiosis no de los síntomas mediante la diálisis entérica (Ranganathan, 2015)	36
Figura 10. Toma de muestra sanguínea	40
Figura 11. Fundación Manuel Rozada Cuellar	42
Figura 12. Inoculación del probiótico vía oral cada 24 horas.	45
Figura 13. Procesamiento de las muestras.	46

ÍNDICE DE GRÁFICAS:

Gráfica 1. Comportamiento de la concentración de urea en sangre del grupo control vs el grupo experimental con tratamiento.	52
Gráfica 2. Comportamiento de urea en sangre de caninos del grupo control.	53
Gráfica 3. Comportamiento de urea en sangre de caninos del grupo experimental tratados con <i>Lactobacillus delbruekii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> .	53

RESUMEN:

En la práctica profesional del Médico Veterinario Zootecnista que se dedican a la clínica de pequeñas especies, es de día a día ver pacientes que presentan etologías de origen renal, las cuales como consecuencia un aumento de urea y toxinas urémicas circulantes en sangre que traen consigo una constelación de signos clínicos. El uso de diálisis para eliminar estos metabolitos de desecho es de alto riesgo, costo elevado y de poca disponibilidad en nuestro país. En el presente estudio se evaluará el uso de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* para la disminución de urea en sangre , como manejo terapéutico en pacientes urémicos para la disminución de toxinas urémicas circulantes en sangre a un costo accesible con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes que enfrentan un episodio de uremia; principalmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica, los cuales deben de llevar de por vida tratamientos y suplementos para evitar volver a caer en episodios de azotemia.

Para el siguiente trabajo fueron seleccionados 20 caninos; los cuales se utilizaron como modelo experimental que presentaban uremia prerrenal, renal y post renal habitantes de la “fundación Manuel Rozada Cuellar” situado en la colonia Bosques del Lago en el municipio de Cuautitlán Izcalli en el Estado de México. Diez de estos individuos serán utilizados como grupo experimental ofreciéndoles *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* durante un periodo de quince días y diez individuos de esta población no se tratarán con él, los cuales serán utilizados como grupo control. De ambos grupos se tomaron pruebas semanales para determinar la cantidad de urea en sangre para comprobar la efectividad del probiótico como coadyuvante para la disminución del síndrome urémico.

1. MARCO TEÓRICO:

1.1 Antecedentes:

Dentro de la práctica profesional del Médico Veterinario Zootecnista que se dedican a la clínica de pequeñas especies, es de día a día ver pacientes que presentan como signos clínicos vómito y diarrea; estos signos aparecen de manera secundaria a afecciones gastrointestinales y no gastrointestinales.

En caninos estos signos pueden estar asociados a diferentes etologías como pueden ser afecciones víricas, bacterianas, parasitarias, intoxicaciones, tumores y obstrucciones, incluso en dolencias hepáticas, pancreáticas, renales, del sistema nervioso y endocrino, que tienden a causar graves trastornos en el organismo del animal, haciendo que se pierdan agua y electrolitos importantes, provocando una pérdida y un desbalance hidroelectrolítico, así como un desbalance del equilibrio ácido-básico.

Partiendo del principio de que aproximadamente el 70% de la composición del organismo canino es agua y esta se encuentra relacionada con el sodio, se puede decir que este porcentaje es agua salada. En los riñones, el movimiento del agua está relacionado con el transporte de sodio, pues en los túbulos la absorción y excreción de sodio se producen de modo isosmótico; esta relación de agua y sodio en los túbulos cumple un papel fundamental en la concentración de la orina. Además, la relación de agua y sodio en el organismo determina la osmolalidad plasmática, que a su vez induce la sed. (Martinez & col, 2012)

Para entender de manera más profunda acerca del manejo y modo de acción tenemos que entender las funciones del riñón sobre el organismo, las cuales se mencionarán a continuación:

- Excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas.
- Regulación del equilibrio hídrico y electrolítico.

- Regulación de la osmolaridad del líquido corporal y de las concentraciones de electrolitos.
- Regulación de la presión arterial a través de la excreción de cantidades variables de sodio y agua, y de la secreción de sustancias como la renina, que conducen a la formación de productos vasoactivos como la angiotensina II.
- Regulación del equilibrio ácido/básico mediante la excreción de ácidos y la regulación de las reservas de amortiguadores de los fluidos corporales.
- Regulación de la producción de eritrocitos mediante la secreción de eritropoyetina, que estimula dicha producción.
- Regulación de la producción de 1,25- dihidroxicolecalciferol.
- Síntesis de glucosa a partir de aminoácidos (gluconeogenia) durante el ayuno prologado.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas. (Hall, 2016)

Es importante conocer las funciones del riñón, porque este está fuertemente relacionado con el síndrome urémico, ya que una alteración en este mecanismo, como por ejemplo una disminución en la tasa de filtración glomerular; nos da un aumento de toxinas urémicas en sangre, ya que no se desechan todos estos metabolitos por la orina como lo hace normalmente. En el presente trabajo se demostrará el uso de una “diálisis entérica”; la cual ha sido poco estudiada hasta el momento, se trata de un tipo de manejo para pacientes urémicos mediante el cual se utilizan probióticos para la disminución de toxinas urémicas circulantes en sangre a un costo menor a la única que se encuentra en existencia dentro del campo veterinario; por lo tanto, es importante conocer cómo se forma la urea y como se genera el síndrome urémico cuando existe una alteración en el organismo, el cual se explicará a continuación:

1.2 Ciclo de la urea en el organismo (conversión del amoniaco a urea):

Los seres vivos mediante la evolución se han adaptado a eliminar de distintas maneras el amoniaco de desecho, ya que este amoniaco es tóxico para las células;

y este mecanismo es dependiente de la disponibilidad de agua en el organismo, la cual consta del 80% del organismo. La mayoría de vertebrados terrestres convierten el amoniaco de desecho en urea, producto menos tóxico que es un compuesto sin carga y muy soluble en agua, producido por el hígado y arrastrado por la sangre hasta los riñones donde es excretado como principal soluto en la orina. La urea fue descrita por primera vez alrededor de 1720, como sal esencial en la orina y el nombre de “urea” deriva de “orina”. La síntesis de urea se efectúa casi exclusivamente en el hígado. La urea es el producto de una serie de reacciones llamada ciclo de la urea. Esta ruta fue descubierta por Hans Krebs y Kurt Henseleit en 1932, algunos años antes de que Krebs descubriera el ciclo del ácido cítrico.(Murray& cols, 2013)

El amoniaco es un importante derivado del metabolismo de los aminoácidos. El tracto gastrointestinal es la fuente más importante del amoniaco, la cual deriva en su mayoría del colón a través de la acción de las bacterias formadoras de ureasa en la urea endógena o de las aminas en dieta. El amoniaco producido por estas colonias de bacterias entra a circulación portal y es transportada por hígado para su transformación en el ciclo de la urea, así como cierta parte se elimina mediante heces (Figura 1) (Washabau, 2012)

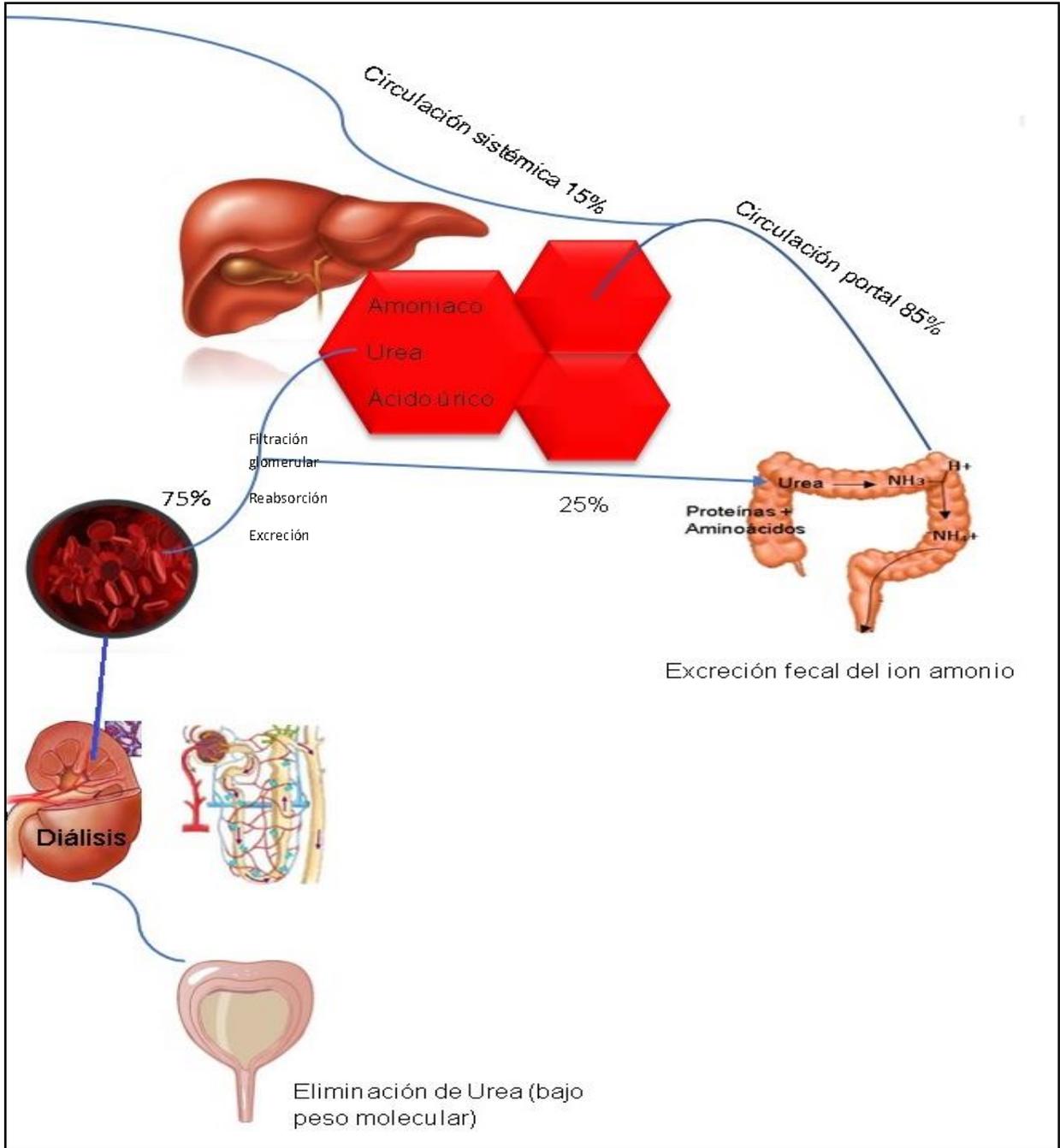


Figura 1. Forma de eliminación de urea en el organismo (Muñoz & López, 2019)

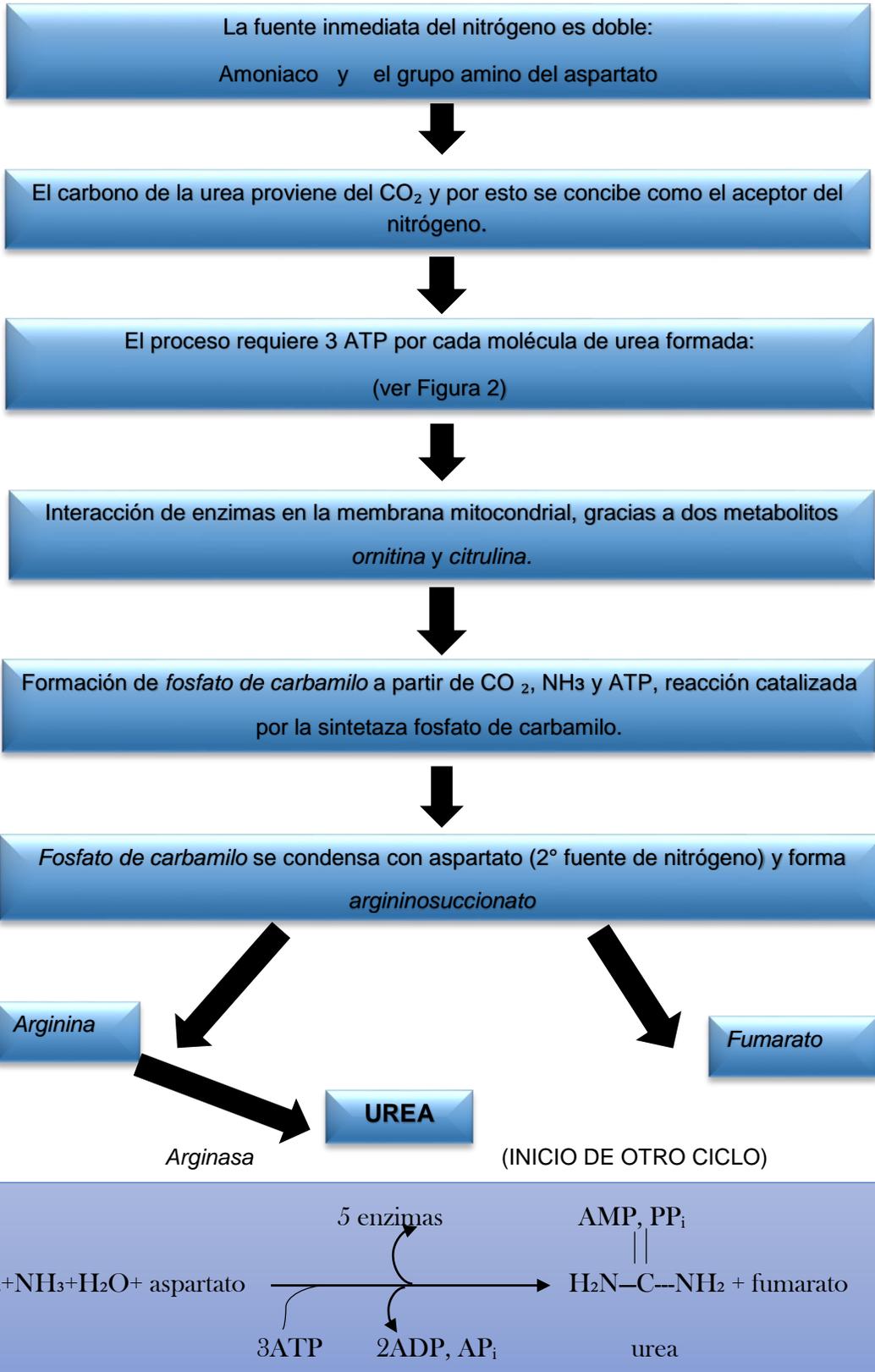


Figura 2. Ciclo de la urea (Muñoz, 2019)

Aunque el amoníaco y el aspartato son fuentes inmediatas de nitrógeno, es notorio que ambos pueden derivarse de glutamato y de glutamina. El NH_3 se deriva del glutamato por acción de la deshidrogenasa del glutamato, o bien de la glutamina por efecto de la glutaminasa. El aspartato puede obtenerse por transaminación su nitrógeno amínico a partir del glutamato. Si se considera que la transaminación implica la participación del oxalacetato como cetoácido aceptor, es posible indicar cómo se recicla el fumarato resultante del ciclo de la urea para formar el esqueleto de carbono del aspartato. Además, la recirculación del fumarato también aporta el ATP necesario para el ciclo de la urea gracias al paso del malato \longrightarrow oxalacetato acoplado a la fosforilación oxidativa. (Murray & cols, 2013)

1.3 Síndrome urémico:

El término uremia hace referencia a los numerosos trastornos clínicos que se asocian con la enfermedad renal avanzada que abarca muchas alteraciones metabólicas y endocrinas que provienen de las disfunciones catabólicas, sintéticas y homeostáticas renales; así como disturbios que son consecuencia de los mecanismos compensatorios del riñón y terapéuticas empleadas. Los signos urémicos no dependen de una sola alteración, sino reflejan diversos factores, incluidos la retención de numerosas sustancias normalmente excretadas (toxinas urémicas), los estados carenciales, las adaptaciones hormonales, los desequilibrios electrolíticos y la hipertensión en la insuficiencia renal. (Caraza, 2014)

Las manifestaciones clínicas de la uremia son diversas. La literatura describe más de 75 signos clínicos atribuidos a la uremia, resultantes de disturbios en todo el organismo. Algunas de las manifestaciones clínicas más comunes en uremia observadas en veterinaria, están listadas en la Tabla 1. Comúnmente se reportan manifestaciones clínicas de uremia incluidos signos gastrointestinales, anemia, coagulopatías, acidosis, hiperkalemia, trastornos en el calcio y el fósforo, anormalidades endocrinas, desnutrición y complicaciones cardiovasculares. Se ha reconocido la inflamación crónica de pacientes con insuficiencia renal crónica y este ha sido reconocido como un marcador significativo de la morbilidad, mortalidad y de progresión de la enfermedad renal. Evidencia reciente sugiere que la inflamación

persistente (y el estrés oxidativo) empieza en etapas tempranas de la insuficiencia renal crónica e incrementa en severidad conforme el paciente se convierte en urémico. Un grado bajo de inflamación crónica está caracterizada por un incremento de niveles en el suero de Proteína C- reactiva y Citoquinas proinflamatorias (por ejemplo: el factor de necrosis tumoral y la Interleucina-6), que contribuyen significativamente a la enfermedad cardiovascular y a la caquexia, el número y la severidad de los signos clínicos varían de paciente en paciente, y son parcialmente dependientes de la magnitud de la reducción de función renal y la rapidez con la que se pierde la función. El inicio rápido de la uremia, es el resultado de la insuficiencia renal aguda (IRA) o causas post- renales usualmente resultan más severos los signos clínicos que en la uremia gradual existente en IRC, que típicamente no exhibe signos clínicos significativos hasta alcanzar la etapa 3.(Bartges & Polzin, 2011)

Tabla 1 Manifestaciones clínicas asociadas a síndrome urémico

<u>Sistema</u>	<u>Sistema</u>	<u>Sistema</u>	<u>Endocrinológica</u>
<u>gastrointestinal</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Halitosis (aliento - urémico) • Nausea • Vómito • Ulceraciones orales/ estomatitis/ glositis • Pancreatitis 	<u>hematológico</u> <ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatías • Disfunción granulocítica y linfocítica • Anemia no regenerativa • Linfopenia • Neutrofilia • Disfunción plaquetaria 	<u>cardiopulmonar</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía • Hipertensión • Pericarditis • Pleuritis • Neumonitis urémica/ edema pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Dislipidemia • Hipertrigliceridemia • Hiperparatiroidismo secundario

<u>Sistema esquelético</u>	<u>Sistema neuromuscular</u>	<u>Sistema inmunológico</u>	<u>Diversos</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis • Defecto en el metabolismo del calcitriol • Osteodistrofia • Osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Fatiga • Espasmos musculares • Debilidad muscular • Polineuropatía periférica • Encefalopatía urémica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación inadecuada de anticuerpos • Estimulación de la inflamación • Susceptibilidad al cáncer • Susceptibilidad a infección 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia • Incremento en el catabolismo de proteína en musculo • Sed • Pérdida de peso

Un punto importante de mencionar del síndrome urémico son las toxinas urémicas ya que son los productos finales del catabolismo de proteínas, que en cuanto existe una disminución en su excreción o un incremento en su producción son capaces de crear una constelación de disturbios en el organismo; por lo que es importante conocer la clasificación de este tipo de moléculas, por lo que son categorizadas en tres productos mayores; los compuestos pequeños solubles en agua, los compuestos unidos a proteínas y las moléculas medianas más largas. Las moléculas de bajo peso molecular y los compuestos solubles en agua han sido estudiados más extensamente. Este grupo generalmente incluye a los compuestos con un peso molecular menos que 500 Da. que son fácilmente removidos por diálisis; este rasgo ha facilitado su identificación y caracterización. Cuantitativamente, la urea es el soluto más importante en pacientes con enfermedad renal debido a las altas concentraciones en el suero y su facilidad de medición, además es utilizada como suplente de toxinas urémicas de bajo peso molecular, incluso aunque el compuesto en sí mismo no es intrínsecamente toxico. (Bartges & col, 2011)

A pesar de la aparente ausencia de toxicidad del compuesto en sí, las concentraciones en sangre de urea se correlacionan bien con los signos clínicos de uremia. Aunque más de 50 moléculas son de bajo peso molecular y solubles en

agua; solamente algunos han sido identificados y conocidos por sus efectos biológicos.

(Medina) en el 2011 menciona que la anemia normocítica y normocrómica no regenerativa es la anomalía más frecuente en presencia de la uremia. Su patogenia es multifactorial e incluye una producción inadecuada de eritropoyetina por parte de los riñones enfermos, una reducción de la vida media de los eritrocitos, carencias nutricionales, inhibición de la eritropoyesis inducida por toxinas urémicas y una pérdida de sangre con la consiguiente carencia de hierro. La anemia contribuirá a los signos clínicos de letargia y la inapetencia. La función de los neutrófilos y la inmunidad celular están deterioradas en la uremia, predisponiendo al paciente urémico a infecciones secundarias. Las causas específicas de la insuficiencia renal asociada a la inmunodeficiencia no se entienden del todo, pero pueden estar relacionadas la desnutrición, las toxinas urémicas y las concentraciones de PTH y de vitamina D.

Un número sustancial de toxinas urémicas son ligados a proteína, pero estas no son fácilmente removidas por diálisis, muchos de estos solutos son de bajo peso molecular, pero algunos de alto. Ejemplos clásicos de estos compuestos de este grupo incluyen los fenoles, índoles, y la homocisteína. La proteína ligada a la retención de solutos urémicos ha sido el enfoque de una gran oferta de investigación, ya que muchos de estos solutos tienen importantes efectos biológicos. Un riñón sano puede limpiar mucho de estos solutos ligados a proteínas mediante la secreción tubular activa; este proceso no puede ser duplicado por técnicas de remplazo actualmente disponibles. Por lo tanto, a pesar de sus efectos tóxicos conocidos, la eliminación de la retención de productos urémicos permanece inadecuada. El término "moléculas medianas" ha sido asignado al grupo de toxinas urémicas con un peso molecular $>500\text{Da}$. Algunas de las cuales están asociadas a inflamación, desnutrición, y disfunción del sistema inmune. Estos tres problemas son comunes en pacientes urémicos y cada uno contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad. (Bartges & cols, 2011)

Es necesario aprender a distinguir si existe la presencia de uremia y el tipo de uremia que se esté presentando (Figura 3), ya que un problema cardiaco puede atribuir un problema de uremia prerrenal a diferencia de uremia renal o post renal; ya que estas generalmente se presentan en forma de azotemia; es decir, se da un incremento en sangre de dos metabolitos que son urea y creatinina; dichos compuestos nos demuestran que existe un problema de insuficiencia renal y postrenal. A continuación, se explicarán las causas de los diferentes tipos de uremia. (Tabla 2)

1.4 Uremia prerrenal:

Con base a la bibliografía consultada encontramos que la uremia prerrenal se produce cuando la perfusión renal está comprometida por una disminución absoluta en el volumen intravascular (p.ej., hemorragia, pérdidas hídricas gastrointestinales o renales y quemaduras), por una disminución en el volumen circulatorio efectivo (fallo cardíaco, cirrosis/ascitis) o por la acumulación de líquido en un tercer espacio (p. ej., pancreatitis, abdomen agudo, cirugía intestinal, traumatismo muscular o hipoalbuminemia grave). La uremia prerrenal no reconocida o no tratada puede evolucionar a IRA. La corrección del volumen intravascular mejora la perfusión renal y corrige la uremia. (Monedero & cols, 2011)

Se ha sugerido que las toxinas urémicas pueden tener efectos cardiotóxicos directos y producir la denominada cardiopatía urémica. Esta forma de cardiopatía no está generalmente aceptada como enfermedad específica porque es muy difícil de demostrar ante las muchas otras posibles causas de disfunción cardíaca en este tipo de pacientes. A pesar de que muchos perros y gatos con enfermedad renal pueden desarrollar hipertensión sistémica y que algunos tienen complicaciones debidas al trombo embolismo pulmonar, en animales no se ha descrito la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a enfermedad renal aislada y sus complicaciones. En un estudio publicado se determinó que 2 de 150 perros con insuficiencia renal padecían “endocarditis urémica”, lo que indica que algunos animales pueden presentar complicaciones directas derivadas de la insuficiencia renal. (Kittleson, 1998)

1.5 Uremia renal y post- renal por insuficiencia renal (Azotemia):

El término azotemia se refiere a la elevación de la concentración sérica de solutos nitrogenados, sin definir la causa o patología específica. Está caracterizada por un aumento en los valores de Urea y Creatinina en el plasma; siendo estas las sustancias más frecuentemente medibles, existiendo muchas más que se acumulan y causan daños más severos. (Herrero & Alegre, 2008)

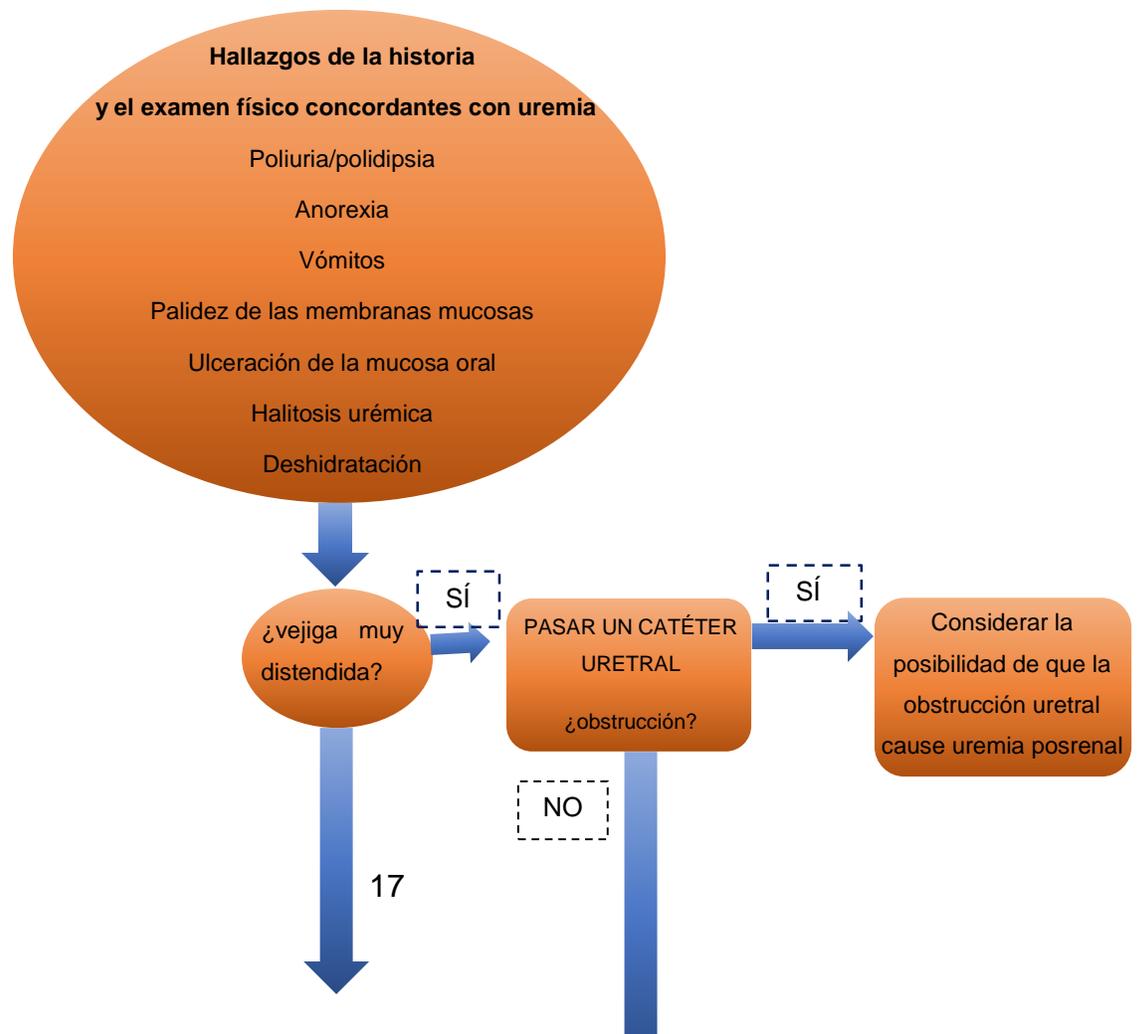
La insuficiencia renal crónica, es la enfermedad renal más comúnmente reconocida en perros y gatos está dada por los cambios en la función renal que se producen como consecuencia de la reducción del número de nefronas funcionales. A medida que disminuye el número de nefronas funcionales, se producen adaptaciones según una secuencia regular. En el fallo renal, la pérdida de nefronas puede alcanzar hasta el 90% en esta etapa existe una azotemia entre moderada y grave, anemia, disminución de la capacidad de concentración de la orina y alteración en la capacidad para mantener el equilibrio electrolítico y ácido básico. La patogenia del síndrome urémico es compleja y no se entiende del todo ya que intervienen numerosas toxinas y ninguna sustancia aislada es susceptible de explicar la diversidad de los síntomas urémicos. Los productos de desecho nitrogenados procedentes de la digestión y del catabolismo de las proteínas (p. ej., la urea, la creatinina, el amoníaco, las moléculas intermedias, la guanidina y sus derivados) se acumulan cuando la función renal es reducida y algunos de ellos contribuyen a muchas de las consecuencias clínicas de la intoxicación urémica asociada a la insuficiencia renal crónica. (Elliott, 2005)

En la mayoría de las instancias, la IRC es una enfermedad irreversible y típicamente progresiva. Una vez que el paciente es diagnosticado con IRC, la condición continua a lo largo de la vida, inclusive con tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes con IRC pueden complicarse con componentes recurrentes pre renales y post renales o enfermedades renales activas que pueden ser reversibles (por ejemplo: pielonefritis o insuficiencia renal aguda). Después de corregir las enfermedades primarias y / o los componentes pre renales y post renales de la disfunción renal, no debería esperarse para promover el mejoramiento de la función renal, porque los

cambios adaptativos y compensatorios diseñados para sostener la función renal en gran parte ya han ocurrido.

En muchos de los pacientes, un lento pero inexorable decaimiento progresivo de la función renal típicamente sigue del diagnóstico. Dado que la progresión de IRC es a menudo relativamente lenta, los pacientes seguidos sobreviven por muchos meses a años con una buena calidad de vida. Aunque todavía no existe tratamiento que corrija las lesiones renales ya existentes., las consecuencias clínicas y bioquímicas de la reducida función renal pueden ser aminoradas por terapia sintomática de soporte. En adición, el curso progresivo espontaneo de IRC puede ser ralentizado por intervención terapéutica. (Bartges &col, 2011)

Como se muestra en la Figura 4, es tardado diagnosticar al paciente urémico ya que como anteriormente se menciona, las manifestaciones clínicas tardan en presentarse ya que se muestran al final del ciclo de la insuficiencia renal y de la insuficiencia post-renal, por lo que es importante tomar en cuenta las causas y las razas predisponentes a las diferentes nefropatías causantes de un aumento de urea en sangre.



(Sig. pág.)



Figura 3. Algoritmo para el planteamiento diagnóstico inicial de la sospecha de uremia (Grauer, 2007)



Figura 4. Relación entre lesión renal, pérdida de nefronas, adaptaciones renales compensadoras y progresión final de la insuficiencia renal (Elliott, 2006).

1.6 Enfermedades del riñón:

Son diferentes las causas que aumentan los niveles de uremia, a continuación, se mencionaran algunas de las causas provenientes de trastornos a nivel renal de origen inflamatorio e infeccioso.

Una causa de infecciosa pero que es poco común en la clínica de pequeñas especies es la Leptospirosis; la cual es originada por una de las serovariedades de *Leptospira interrogans* y produce una nefritis intersticial aguda ya que la multiplicación del microorganismo se da en las células de los túbulos renales, generalmente la falla a nivel renal se corrige con el tratamiento oportuno, aunque la eliminación urinaria de leptospiras puede tener lugar durante más de 6 meses.

La pielitis es la inflamación de la pelvis renal sola. La pielitis es más frecuente que la pielonefritis; que se define como una inflamación de la pelvis renal y el parénquima renal asociada a una infección bacteriana; en orden descendente las bacterias que comúnmente se encuentran son *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus spp.*; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Existen diferentes factores que pueden potencializar la susceptibilidad del riñón a infección; sin embargo, la progresión de la enfermedad conduce a IRA o IRC como es el caso de la infección del parénquima renal por *E. coli* que puede producir vasoconstricción e isquemia o la infiltración leucocitaria que da lugar a daño tisular renal asociado con la liberación de enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno. También puede aparecer nefrolitiasis o que exista una cicatrización y atrofia renal que puede llevar a enfermedad renal terminal. (Morgan & cols, 2004)

Una de las causas más extensas es la Nefrotoxicosis; la cual es una alteración estructural o funcional adversa en el riñón causada por productos químicos (tóxicos) o biológicos (toxinas) que son inhalados, ingeridos o absorbidos a través de la piel. Los productos nefrotóxicos son la causa principal de la IRA; algunos de ellos descritos en la tabla 2. Como se puede observar el uso concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos es la causa más común en la clínica de pequeñas especies que causan insuficiencia renal. Los AINE'S son los nefrotóxicos más potenciales, y son factores de riesgo para IRA; en dosis asiladas y en el uso crónico los AINE's inhiben la síntesis de prostaglandinas renales mediante la inhibición de actividad de la ciclooxigenasa y afecta principalmente porque las prostaglandinas particularmente las de las series E e I, sirven para importantes funciones vasodilatadoras en el riñón e influyen en la tasa de filtración glomerular (TFG) y en la excreción de solutos. (Morgan & cols, 2004)

Tabla 2. Principales agentes causantes de enfermedad renal (Morgan & cols, 2004)

<p>A. Agentes terapéuticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antimicrobianos: <ul style="list-style-type: none"> • Aminoglucósidos. • Cefalosporinas. • Polimixinas. • Sulfonamidas. • Tetraciclinas. • Anfotericina B. 2. Antihelmínticos: <ul style="list-style-type: none"> • Tiacetarsamida. 3. Agentes de contraste radiográfico intravenoso 4. Anestésicos: <ul style="list-style-type: none"> • Metoziflurano. • Enflurano. 5. AINE <ul style="list-style-type: none"> • Aspirina. • Paracetamol. • Ibuprofeno. • Fenilbutazona. 6. Agentes quimioterapéuticos: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino. • Metotrexato. • Daunorrubicina. • Azatioprina. • Adriamicina. • Ciclosporina. • Doxorrubicina (gatos) 7. Sales de oro. 	<p>B) Metales pesados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plomo • Mercurio • Cadmio • Cromo. • Arsénico. • Talio. <p>C) Compuestos orgánicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etilenglicol. • Tetracloruro de carbono. • Cloroformo • Pesticidas. • Herbicidas. Disolventes. <p>D) Pigmentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina • Mioglobina <p>E) Toxinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venenos de serpiente y abeja. <p>F) Causas / estados varios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raticidas que contienen vitamina D3 / hipercalcemia. 2. Hipopotasemia Hipomagnesemia.
---	---

La glomerulonefritis como se mencionaba anteriormente es una enfermedad de tipo hereditario, que se refiere a una inflamación del glomérulo asociada con la presencia de inmunocomplejos en las paredes de los capilares glomerulares, y está asociada a diferentes etologías (ver tabla 3).

Tabla 3. Enfermedades/ trastornos asociados con glomerulonefritis en perros y gatos. (Morgan & cols, 2004)

<p><u>Bacterias:</u> Endocarditis. Brucelosis. Piómetra. Borreliosis. Poliartritis micoplásmica Septicemia</p>	<p><u>Protozoos:</u> Tripanosomiasis Leishmaniosis</p>	<p><u>Rickettsias:</u> Erlichiosis Fiebre moteada de las montañas rocosas.</p>	<p><u>Parasitarias:</u> Dilofilariasis</p>
<p><u>Virus:</u> Hepatitis canina infecciosa. Virus de la leucemia felina/ virus de la inmunodeficiencia felina. Peritonitis infecciosa felina. Complejo de enfermedad respiratoria felina crónica</p>	<p><u>Neoplasias:</u> todos los tipos</p>	<p><u>Trastornos inflamatorios:</u> Pancreatitis Lupus eritematoso sistémico/ Enfermedad sistémica inmunomediada Prostatitis Enfermedad cutánea crónica.</p>	<p><u>Patologías diversas:</u> Hiperadrenocortisismo Diabetes mellitus. Enfermedad glomerular familiar (véase tabla 4)</p>

La glomerulonefritis también suele estar presente en hipertensión e hipercoagulabilidad. Es también importante mencionar que la enfermedad glomerular primaria suele ser progresiva y conduce a insuficiencia/ fracaso renal crónico.

La amiloidosis pertenece a un grupo de enfermedades caracterizado por la deposición intracelular de glicoproteínas fibrilares químicamente inertes. La deposición de amiloide en el riñón puede llevar a proteinuria y/o insuficiencia/ fracaso renal. (Morgan & cols, 2004)

Existen otras enfermedades que pueden ser de origen hereditario; en la Tabla 3 se mencionan otras enfermedades a las que algunas razas son predisponentes.

Tabla 4. Principales enfermedades renales caninas de origen genético. (Layssol & cols, 2007)

ENFERMEDADES	RAZAS AFECTADAS
Amiloidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Beagle • Shar pei.
Deficiencia de la membrana basal glomerular	<ul style="list-style-type: none"> • Bull terrier • Cocker spaniel inglés • Dálmata • Doberman pinscher • Samoyedo.
Glomerulonefritis	<ul style="list-style-type: none"> • Bouvier bernois • Bull Mastiff • Breton Spaniel • Rottweiler • Soft-coated wheaten terrier.
Enfermedad renal poliquística	<ul style="list-style-type: none"> • Bull terrier • Cairn terrier.
Displasia renal	<ul style="list-style-type: none"> • Alaskan malamute • Boxer • Elkhound noruego • Chow chow • Golden retriever • Lhasa apso • Schnauzer miniatura • Shih tzu • Soft- coated wheaten terrier • Caniche estándar
Cistadenocarcinoma multifocal	<ul style="list-style-type: none"> • Pastor Alemán
Deficiencia tubular (Síndrome de Fanconi)	<ul style="list-style-type: none"> • Basenji • Elkhound noruego
Cistinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Terranova • Labrador retriever • Bulldog inglés • Mastiff

1.7.- Causas de insuficiencia renal en caninos.

Las causas que comprometen el desempeño renal son extensas, en clínica de pequeñas especies la mayoría de los casos son a causa del uso prolongado de AINE's pero debemos de tener en cuenta los acontecimientos isquémicos posibles como son:

- 1.- Shock: hipovolémico, hemorrágico, hipotensivo y séptico.
- 2.- Reducción del gasto cardiaco: insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, paraa cardiaca y taponamiento cardiaco.
- 3.- Anestesia profunda/ cirugía amplia.
- 4.- Traumatismos
- 5.- Hipertermia/ hipotermia.
- 6.- Quemaduras cutáneas extensas.

Como se mencionaba anteriormente existe una lesión isquémica en la IRA que se origina cuando el flujo sanguíneo renal esta atenuado por el descenso de la presión arterial o por la vasoconstricción renal. La disminución del flujo sanguíneo renal conduce a una reducción de las cantidades de oxígeno y sustratos metabólicos que ofertan las células tubulares, esta “inanición celular” pone en marcha un ciclo de acontecimientos. (Arakaki, 2003)

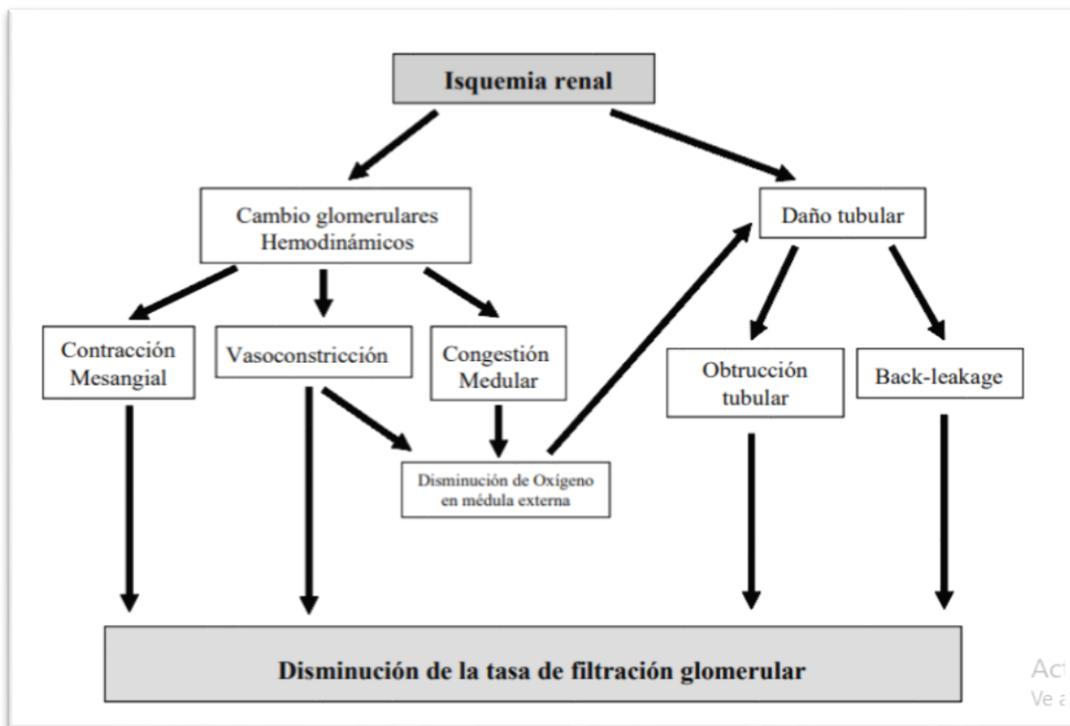


Figura 5. Fisiopatología de la necrosis tubular isquémica (Arakaki, 2003)

En la insuficiencia renal aguda (IRA) es importante mencionar que como la intervención terapéutica tiene más éxito cuando se inicia la fase de inducción, el reconocimiento temprano de la disfunción renal puede salvar la vida. Sin embargo, lo más importante es diferenciar de azotemia prerrenal de insuficiencia renal mediante los valores presentados en la Tabla 5:

Tabla 5. Índices que pueden ayudar a diferenciar la azotemia prerrenal de la IRA. (Morgan & cols, 2004)

Índice	Azotemia prerrenal	Insuficiencia renal aguda
Densidad de orina	Hiperestenúrica	Isostenúrica/ hipostenúrica
Sodio en orina (mEq/l)	< 10-20	>25
Excreción fraccional de sodio (%)	<1	>1
Cociente de creatinina en orina a creatinina en plasma	>20:1	< 10:1
Índice de fracaso renal/ sodio en orina/ cociente creatinina en orina a creatinina en plasma	<1	>2
Respuesta a fluidoterapia	Intensa	Mínima

Otro de los factores que llegan a afectar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular es una ingestión elevada de proteínas, la cual aumenta el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, en parte por la estimulación del crecimiento de los riñones y por la reducción de la resistencia vascular renal. El mecanismo que contribuye al efecto de una dieta rica en proteínas para elevarla filtración glomerular es la retroalimentación tubuloglomerular. Es decir, una alimentación rica en proteínas aumenta la liberación de aminoácidos en sangre, que se reabsorben en el túbulo proximal a través de un cotransporte con sodio que, a su vez, aumenta la reabsorción de aminoácidos y sodio en el túbulo proximal, disminuye el aporte de cloruro de sodio a la mácula densa, disminuye la resistencia arteriolar aferente y aumenta la filtración glomerular. (Hall & Guyton, 2016).

La insuficiencia renal crónica (IRC) genera una azotemia de origen renal de duración prolongada, por lo general más de dos semanas; las causas son mencionadas anteriormente incluyendo hipertensión glomerular o sistémica. En animales con IRC, cualquier descenso de la presión arterial sistémica puede reducir agudamente la TFG. La reducción de la TFG a nivel de aparato urinario es dado por un número reducido de nefronas da por resultado una carga de soluto por nefrona obligadamente alta, interfiriendo con el mecanismo concentrador renal, el resultado es poliuria con polidipsia secundaria causada por una orina con una densidad que se acerca a la isostenuria cuando empeora la insuficiencia renal, y esta orina con baja densidad predispone el desarrolla una infección en el tracto urinario bajo.

Dentro de la fisiopatología de la IRC, el principal disturbio en el organismo es el síndrome urémico y este desencadena otros disturbios en diferentes órganos:

1.- Aparato gastrointestinal:

a) La acumulación de residuos nitrogenados, la acidosis metabólica y los cambios del tracto intestinal llevan a anorexia, pérdida de peso y/o vómitos.

b) La acumulación de sarro dental y el desarrollo de enfermedad gingival asociada se producen con rapidez, por alteraciones de la flora oral causadas por la presencia local de toxinas urémicas, las cuales sirven como sustrato para la amoniogénesis en las bacterias productoras de ureasa.

c) La necrosis de las porciones distales de la lengua se observa en la uremia grave, especialmente después de una brusca superposición de patología prerrenal en un animal con IRC. (Morgan & cols, 2004)

2.- Cambios hematológicos:

a) Anemia por la disminución de la producción de eritropoyetina, dada por una depresión de la eritrogénesis y un acortamiento de la vida media eritrocitaria a una acumulación de toxinas.

3.- Sistema nervioso:

- a) En animales con uremia intensa, más frecuentemente en animales jóvenes, se han observado convulsiones (probablemente por acumulación de una toxina urémica).
- b) La hipotermia, atribuida a los efectos de las toxinas urémicas sobre el centro termorregulador del hipotálamo sólo se observa en general en uremia intensa. (Morgan & cols, 2004)

4.- Otros sistemas:

- a) Sistema endócrino.
- b) Inmunosupresión.
- c) Aparato respiratorio (neumonitis).

1.8 Manejo de la uremia:

Tomando en cuenta las técnicas utilizadas en pacientes con síndrome urémico; la cuales comúnmente son diálisis y/o trasplante de riñón, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria limitan su uso ya que socio económicamente; son poco disponibles y tienen un costo elevado; por lo que su uso generalmente es en países desarrollados.

La técnica más utilizada en medicina veterinaria es la Diálisis peritoneal; la cual es la difusión de solutos de una solución a otra a través de una membrana semipermeable (peritoneo). Una solución es el plasma y el líquido intersticial del animal, y la segunda solución es el líquido de diálisis colocado en el interior de la cavidad peritoneal.

El fundamento de las bases de diálisis es la dinámica del intercambio de líquido y soluto a través del peritoneo mediante:

- a) Difusión:

1.- Las grandes moléculas como las proteínas atraviesan el peritoneo muy lentamente o no lo hacen en lo absoluto.

2.- Las moléculas de menor tamaño como urea y glucosa y los electrolitos como el sodio y el potasio atraviesan fácilmente el peritoneo. Estos solutos se desplazan desde el lado con la concentración máxima hacia el lado opuesto hasta que se alcanza el equilibrio.

b) Ultrafiltración y transporte convectivo:

1.- El agua se desplaza a través del peritoneo hacia el lado con la osmolaridad más alta hasta que no exista un gradiente de presión osmótica.

2.- Cuando el agua pasa a través del peritoneo, los solutos capaces de pasar a través de los canales de ultrafiltración son arrastrados con ella (arrastré de solvente o transporte convectivo)

c) Diversos solutos, al igual que el agua, pueden añadirse a, o eliminarse del plasma y del tejido intersticial del animal modificando el soluto y la composición de la osmolaridad de la solución de diálisis.

La técnica consiste en la colocación de un catéter de diálisis peritoneal, se utilizan principalmente los catéteres tubulares rectos (cánulas de diálisis peritoneal de Parker y catéteres de Tenckhoff), posteriormente ya que se pesó al paciente se calienta la solución de diálisis a 1.1 – 1.7 °C por encima de la temperatura corporal del animal y se infunde el líquido deseado en el abdomen dejándolo el tiempo deseado, se extrae el líquido del abdomen en la bolsa original y se mide el volumen del líquido recuperado, se vuelve a pesar al paciente y se repite el ciclo con la frecuencia deseada. La diálisis peritoneal se prosigue hasta que el animal esté produciendo volúmenes de orina normales. Pudiendo haber complicaciones de problema de inserción del catéter, penetración del intestino o la vejiga urinaria, desgarré de un vaso importante, pérdida de líquido junto al catéter o peritonitis séptica o aséptica.

Otra de las técnicas más utilizadas es la hemodiálisis en la cual se hace uso de un riñón artificial para flujo a contracorriente extracorpórea de líquido de diálisis y

sangre para eliminar solutos de la circulación sanguínea, sus usos son en la IRC como suplemento intermitente para eliminar toxinas urémicas en animales con función renal marginal y en IRA para mantener al animal durante 30 a 60 días para hacer compensadora y restablecer la función renal suficiente para mantenerlo con vida.

Por último, la técnica menos económica y por lo tanto menos utilizada, es el trasplante renal; en la cual el riñón de un animal donante no emparentado se coloca en un receptor (aloinjerto), este aloinjerto comparte antígenos de la superficie celular similares a los de las células del receptor. Cuando el injerto es rechazado se produce la destrucción del injerto por las células del sistema inmunitario del receptor, un rechazo agudo se produce 1-2 semanas después del trasplante produciendo depresión, fiebre, vómitos, infecciones o alguna obstrucción uretral en el lugar de implantación y el rechazo crónico se produce a lo largo de meses o años. Estas técnicas son las que están descritas dentro de Medicina Veterinaria por Morgan & Bright en el 2004.

1.9 Importancia de la microbiota en el incremento de toxinas urémicas en IRC:

Se denomina microbiota a los gérmenes que habitan en el organismo y a sus genomas colectivos, microbioma. La concentración de gérmenes en el tracto digestivo se incrementa gradualmente desde el estómago hasta el colón, en donde alcanzan la mayor concentración y diversidad. Es por ello por lo que la microbiota intestinal juega un papel relevante en procesos metabólicos, nutricionales, fisiológicos e inmunológicos y constituye un verdadero ecosistema (O'Hara AM, 2006)

Originalmente, la microbiota intestinal se conforma a través de la placenta, en donde anidan bajos niveles de gérmenes no patógenos especialmente *firmicutes*, *bacteroidetes*, bifidocaterias y *Fusobacterium*. En los primeros años de vida, la alimentación, tipo de parto, higiene y medio ambiente condicionan la formación del microbioma intestinal. La microbiota intestinal se establece en los primeros 2-3 años

de vida como un ecosistema dinámico. En un estudio realizado por(Suchodolski, 2008)); en el cual mediante el proyecto de base de datos ribosomal describe la comunidad de la microbiota del duodeno, yeyuno, íleon y colón menciona que en los perros sanos *Firmicutes* es el filum más diverso y abundante, *Clostridium* el orden más diverso, formando racimos severos, *Fusobacterium* y *Bacteroidales* incrementan en abundancia a lo largo del tracto intestinal, llegando a su pico en ileón y colón, mientras que los *Lactobacillus* se encuentran a lo largo del intestino. Encontrando también que *Proteobacteria* incluyendo a *E. coli*, los cuales son organismos que predominan en el duodeno donde se esparcen a lo largo del colón tanto en humanos como en perros. (Bell&cols, 2008)

Con base en la bibliografía consultada, se ha sugerido que casi dos tercios de individuos con uremia tienen anormalidades en la mucosa gastrointestinal y un desequilibrio en el ecosistema intestinal. La mayoría de estos cambios suceden en el íleon a nivel del colón donde la microbiota juega un roll importante. El incremento de bacterias aerobias, como *Escherichia coli*, resulta en un desequilibrio de la microbiota intestinal. Esta bacteria genera sustancias tóxicas, llamadas toxinas urémicas y disminuye la población de bacterias anaerobias como bifidobacterias y lactobacilos. (Miranda &cols, 2013)

Es decir, como consecuencia de la alta carga metabólica que se encuentra en el tracto gastrointestinal, las toxinas pueden surgir debido a la actividad bacteriana adversa, diferencias en la dieta o ambientales, pueden ejercer un alto costo en la barrera del enterocito durante toda la vida. La disbiosis es una perturbación en el tracto gastrointestinal que puede ser consecuencia de la administración de antibióticos, prácticas dietarias imprudentes, déficits inmunitarios o infecciones patógenas. En conjunto con especies bacterianas que pueden clasificarse en general como sacarolíticas (es decir, aquellas que fermentación de carbohidratos predominantemente) o proteolítico (es decir, aquellos que utilizan predominantemente proteína), por lo tanto, el enterocito está expuesto a una serie de moléculas potencialmente tóxicas que pueden predisponer a uremia. (Vitteta, 2013)

En la enfermedad renal crónica (ERC) y desde los estadios precoces se producen alteraciones de la microflora intestinal de forma cuantitativa y cualitativa en su composición y actividades metabólicas, lo que constituye un tema candente e innovador en la literatura nefrológica. Estas alteraciones incluyen alteraciones del tránsito intestinal, absorción de proteínas disminuida, descenso en el consumo de fibra dietética, tratamiento con hierro oral y el uso frecuente de antibióticos. Todo ello contribuye a la inflamación sistémica y a la acumulación de toxinas urémicas absorbidas en el intestino y que se eliminan por el riñón, dado a que los pacientes urémicos están poli medicados.

El aumento de los niveles de urea y la expansión de bacterias con ureasa aumentan la producción de amonio en la luz intestinal e inducen cambios del pH intestinal, alterando la permeabilidad de la mucosa intestinal al afectar a las funciones del enterocito. La presencia de edema e hipervolemia frecuentes en la IRC pueden agravar la disfunción de la barrera intestinal, así como la hemodiálisis y diálisis peritoneal. Además, la excesiva ultrafiltración y los episodios de hipotensión durante la hemodiálisis pueden ocasionar episodios de isquemia intestinal transitoria y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal y con ello favorecer el paso de endotoxinas.(Vaziri, 2012)

En la IRC, al disminuir el aclaramiento de citocinas proinflamatorias, se asocia al desarrollo de estrés oxidativo e inflamación, factores contribuyentes a la progresión de la enfermedad y a sus complicaciones, incluyendo enfermedades cardiovasculares, caquexia y anemia, entre otras (Cirragan & cols, 2016)

El origen de las toxinas urémicas en la IRC es múltiple y cada vez se reconoce más la importancia de las toxinas generadas por el metabolismo microbiano intestinal. Aproximadamente 10 g de proteínas alcanzan el colon diariamente, donde son degradadas por las bacterias intestinales a metabolitos como amonio, aminos, tioles, fenoles e indoles. Estos productos de la fermentación en colon son eliminados por las heces, aunque una parte son absorbidos y son eliminados por el riñón, por lo que se acumulan en la IRC. Entre las toxinas urémicas derivadas de la microflora intestinal en la IRC están:

Fenoles e indoles: p-cresol e indoxil sulfato. De los fenoles destacan el p-cresol, p-cresil sulfato (PCS), p-cresil glucurónido, el ácido fenilacético, fenil sulfato y fenol (Figura 6). Es un compuesto fenólico volátil con un peso molecular de 108 Da. que se elevan en la falla renal crónica y es un producto del catabolismo proteico por las bacterias intestinales. Es altamente tóxico para hepatocitos, induciendo fuga de lactato deshidrogenasa e inhibe la beta-hidroxilasa necesaria para conversión de dopamina a norepinefrina. Actúa también sobre macrófagos activados impidiendo la producción de radicales libres de oxígeno. (Vázquez, 2003)

Ácido fenilacético: es el resultado de la degradación de la fenilalanina. Entre los *indoles* destacan el indoxil sulfato (IS) y el ácido indolacético. Ambos se originan de la degradación del triptófano por bacterias intestinales y posteriormente son sulfatados en el hígado a IS. Los indoles y fenoles son toxinas urémicas unidas a proteínas. (Vanholder & cols, 2003)

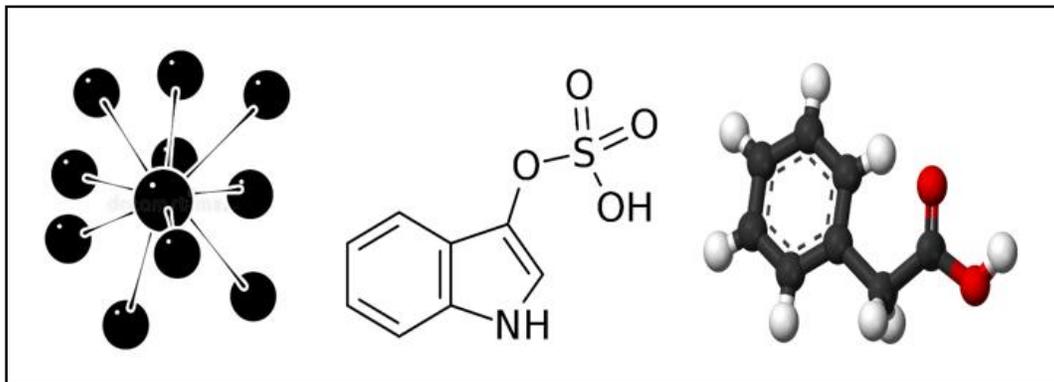


Figura 6. Molécula de p-cresol, indoxil sulfato y ácido fenilacético (Vanholder & cols, 2003)

1.10 Manejo de la uremia con tratamiento sin diálisis:

Tradicionalmente, el manejo no-dialítico en pacientes urémicos ha sido no sintomático, con el objetivo de aminorar los signos clínicos. Recientemente, el énfasis ha envuelto el desarrollo de terapias que mitigan las manifestaciones

clínicas de uremia interviniendo con la generación, absorción o el mecanismo de acción conocido de las toxinas urémicas. Como se menciona anteriormente muchas toxinas urémicas son absorbidas mediante el tracto gastrointestinal, y pueden ser producidas por la microbiota. La ingestión de agentes que se unen a solutos específicos, previniendo así su absorción sistémica, es comúnmente utilizada como modalidad terapéutica. Sin embargo, este enfoque tiene aplicaciones teóricas para el manejo de la uremia, más seguido en las grandes cantidades de las que requieren ser ingeridos, representando un reto en el uso clínico.

El tracto gastrointestinal también puede ser utilizado para mitigar la uremia mediante la ingestión de bacterias vivas (probióticos) que, de manera natural, o por vía de la ingeniería genética, catabolizan los solutos urémicos. Muchos de los problemas previos a la logística involucrados con la administración (ejemplo: proteger a la bacteria para que sobreviva al pasaje gastrointestinal) han sido recientemente resueltos, mejorando el valor terapéutico de los probióticos. (Chow, 2002)

1.11 Utilización de probióticos para contrarrestar el fenómeno de uremia:

El concepto de probióticos se inicia a principios del siglo XX con los trabajos de Metchnikoff, quien observó que el consumo de leches fermentadas tenía un efecto positivo sobre la microbiota residente del tracto gastrointestinal con un impacto favorable en la salud humana (Castro L.A, 2006). La palabra probiótico se deriva del griego que significa “a favor de la vida”. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido a los probióticos como “organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped” (Reid & cols, 2003). Para que un microorganismo sea definido como probiótico debe reunir algunas características como: ser habitante normal del intestino humano, no ser patogénico ni toxigénico, sobrevivir al medio ácido del estómago y efecto de la bilis en duodeno, poseer capacidad de adhesión a células epiteliales, adaptarse a la flora intestinal,

producir sustancias antimicrobianas y tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunes y las actividades metabólicas.(Castro L.A, 2006)

Los probióticos estimulan las funciones protectoras del sistema digestivo explicados en la Figura 7, por lo que son conocidos como bioterapéuticos, bioprotectores o biprofilácticos. (Cagigas, 2002)

En los pacientes urémicos es común encontrar alteraciones en la microbiota intestinal. En la insuficiencia renal crónica (IRC), al haber mayores concentraciones de urea y por consiguiente de amonio, el pH se eleva, lo que promueve la proliferación de bacterias aerobias en el tracto gastrointestinal capaces de producir toxinas urémicas. Por su parte, las bifidobacterias (utilizadas como probióticos) fermentan hidratos de carbono y producen ácido acético y láctico para acidificar el intestino, previniendo así el crecimiento de microorganismos aeróbicos y normalizando la alteración que presenta la microbiota intestinal en pacientes con IRC. (Taki K & Takayama F, 2005)

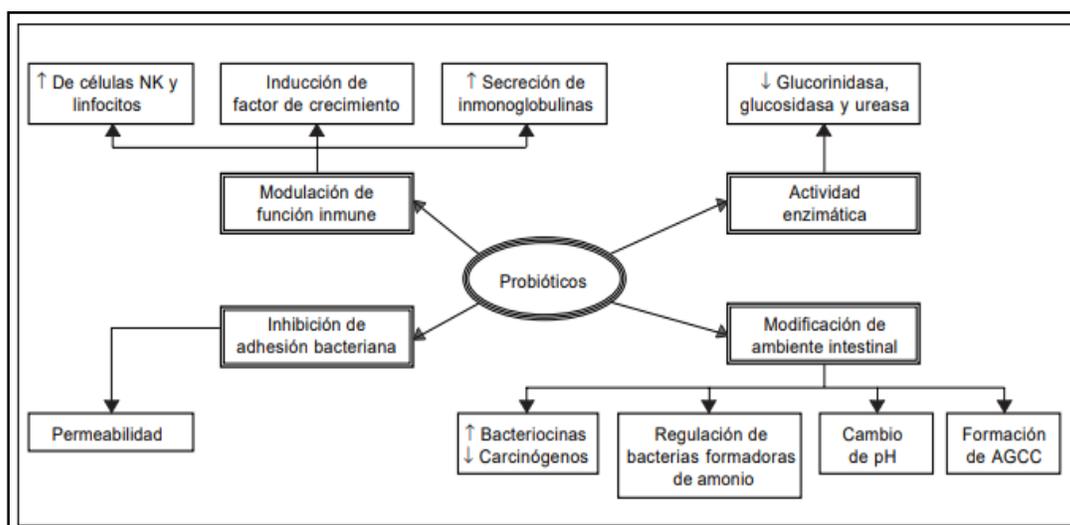


Figura 7. Mecanismo de acción de los probióticos. (Esper & Flores, 2009)

Así mismo, en pacientes urémicos es frecuente encontrar depósitos de hierro a nivel intestinal posiblemente debido a una absorción disminuida de hierro, lo cual favorece al crecimiento bacteriano ya que muchas bacterias utilizan el hierro como factor de crecimiento, siendo otro factor que promueve la proliferación intestinal y

por consiguiente la producción de toxinas urémicas, la translocación bacteriana y el riesgo de infecciones. Como se menciona anteriormente, el paciente renal se encuentra en un estado de inflamación crónica y en estos pacientes la captación de hierro se bloquea a través de la vía de la hepcidina, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de hierro como una respuesta protectora por combatir infecciones y disminuir el daño oxidativo. (Gisholt & cols, 2015)

Ciertas moléculas de adhesión y mediadores proinflamatorios se regulan por los oxidantes, por lo que, al estar presentes, pueden inducir un aumento de citocinas fibrogénicas y citocinas profibrogénicas como son interleucinas y TNF-alfa, causando una respuesta sistémica inflamatoria. (Castro, 2006).

Con base a la bibliografía consultada, se dice que la modulación de la composición de la microbiota intestinal con el uso de probióticos/ prebióticos pueden minimizar potencialmente los efectos perjudiciales de este desequilibrio, de este modo improvisando la salud en el tracto gastrointestinal, fortaleciendo el sistema inmune, restableciendo la biodisponibilidad de los micronutrientes. Este mecanismo que los probióticos ejercen estos efectos favorables parece ser de la utilización directa de suero de las toxinas urémicas (difundidas de la circulación sanguínea hacia el colón) como nutrientes para su propio crecimiento con sus capacidades inherentes de multiplicarse y duplicarse cada 20 – 25 minutos incrementando el crecimiento de estos y después ser eliminados por el proceso natural de la defecación el cual es referido como “Diálisis entérica” (Figura 10). En adición los probióticos cambian el pH intestinal, inhiben el crecimiento de patógenos a través de la producción de compuestos antibacteriales exclusión competitiva de patógenos en sitios de unión a receptores y competencia por los nutrientes disponibles y supresión de los procesos de mutagénesis y carcinogénesis; además de ofrecer protección en la barrera gastrointestinal. (Ranganathan, 2015))

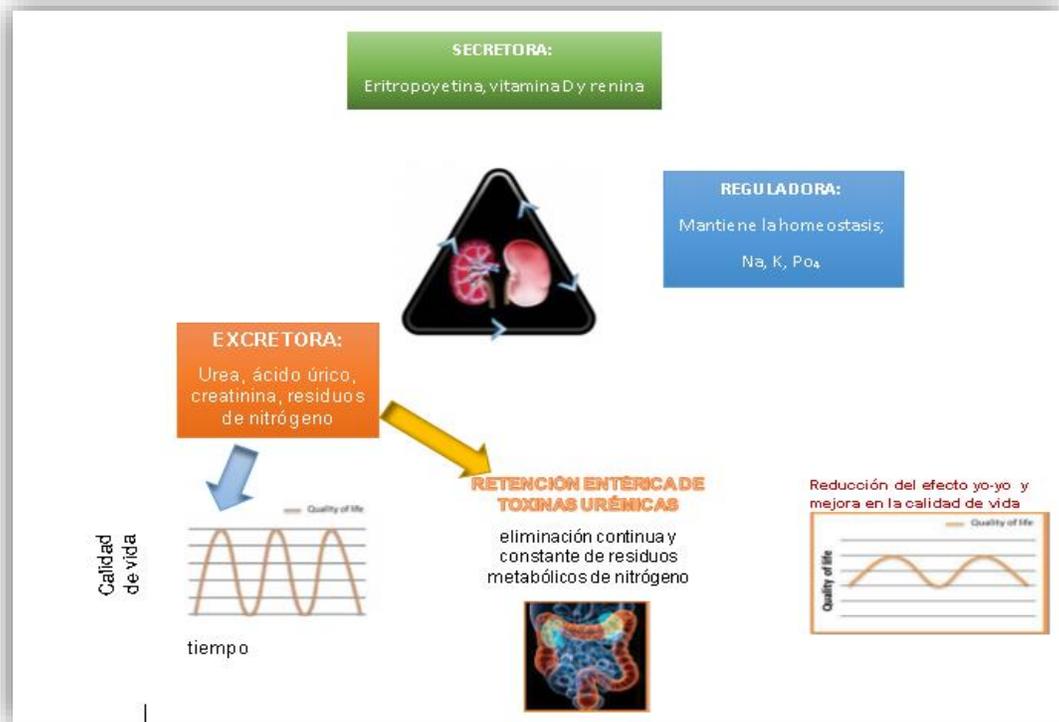


Figura 8. Tratando la causa de la disbiosis no de la síntomas mediante la diálisis entérica (Ranganathan, 2015)

1.12 *Lactobacillus bulgaricus*: generalidades y su uso en pacientes con síndrome urémico:

El género *Lactobacillus* es un grupo largo y heterogéneo de microorganismos, comprendiendo 54 especies reconocidas y algunas subespecies. Estos son ubicuos en el medio ambiente, ocupando nichos variados que van desde superficies de plantas hasta tractos gastrointestinales de muchos animales. Morfológicamente son Gram- positivo son bastones inmóviles, a menudo encontrados en pares o en cadenas, que van desde cocobacilos hasta bastones alargados. (Tannock, 2006). Ellos tienen un metabolismo estrictamente homofermentativo, y convierten la glucosa totalmente o parcialmente en ácido láctico (Fox, 2003)

Eli Metchnikoff, cinetífico ruso, en el Instituto Paster, estaba estudiando bacterias productoras de ácido láctico, una sustancia resultante del consumo de azúcares. Él observó que los habitantes rurales en Bulgaria vivían a edades muy avanzadas, a pesar de la pobreza extrema y la dureza del clima. Vivían en promedio más que los europeos más sanos y notó que bebían los productos lácteos fermentados.

Metchnikoff supuso que las bacterias del ácido láctico asociadas con los productos de leche fermentada tenían beneficios antienvjecimiento para la salud. Llamó al organismo: *Lactobacillus bulgaricus*, que en la actualidad se le conoce como *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, es una bacteria capaz de fermentar la lactosa de la leche produciendo yogurt. (Ozen, 2015)

La terapia en el tracto intestinal mediante el uso de bacterias es nueva y poco estudiada en medicina veterinaria. Las bacterias intestinales descomponen las toxinas urémicas en el intestino y reducen los niveles de toxinas en sangre, resultando en un alivio sintomático; también pueden tener resistencia a plásmidos de fármacos. *Lactobacillus* fue la primera bacteria natural para tratar insuficiencia renal crónica, aunque con una débil eliminación de toxinas. En los últimos años, las bacterias modificadas genéticamente se han utilizado para limpiar toxinas de la orina y se utilizan como agentes biológicos. Actualmente, las bacterias genéticamente modificadas solamente producen una sola enzima como ureasa y uricasa. En el estudio realizado por la Universidad Central del Sur de China, utilizaron *Lactobacillus bulgaricus* mediante la prueba de su capacidad para descomponer toxinas urémicas para proporcionar nuevas bacterias intestinales para el tratamiento de IRC, cultivando la bacteria en el suero de uremia pacientes y luego mutados por métodos físicos (ultravioleta) y químicos (sulfato de dietilo) repetidamente. Usando la tasa de descomposición de creatinina como un índice observado, seleccionando las mejores cepas que disminuyeron la mayor concentración de creatinina obteniendo. Posteriormente se probó su capacidad para descomponer urea, ácido úrico, fosfato sérico, hormona paratiroidea y homocisteína y su estabilidad genética; después del tratamiento inductivo y mutagénico, con la cepa DUC3-17. Se obtuvo como resultado una tasa de descomposición de creatinina, nitrógeno ureico, ácido úrico, fósforo, paratiroides la hormona y la homocisteína fueron del 17.23%, 36.02%, 9.84%, 15.73%, 78.26% y 12.69% concluyendo que después de la inducción direccional y mutación compuesta, *L. bulgaricus* tiene mayor capacidad de descomposición toxinas urémicas, con una herencia estable. (Yun-Huan & col, 2014)

1.13 Otros suplementos en el manejo de uremia:

En México existe solamente un producto derivado de probióticos de nombre Azodyl manufacturado Kibow Biotech que es una diálisis entérica que ayuda a disminuir el nivel de nitrógeno compuesto a base de productos provenientes de bacterias como *Enterococcus termophilus*, y *Lactobacillus acidophilus* que redistribuyen una pequeña cantidad de nitrógeno en el tracto gastrointestinal por eliminación, así disminuir el grado de azotemia. El Dr. Eric Linn, director de servicios científicos por Vetoquinol en Estados Unidos, refiere que este producto es único en su tipo y diseñado para ayudar a los veterinarios a mejorar la vida de sus mascotas que sufren insuficiencia renal. Estas bacterias disminuyen y metabolizan las toxinas urémicas en el intestino y luego son excretadas, se menciona que es notorio que los altos niveles de toxinas en sangre corresponden con los niveles de toxinas urémicas en intestino(DVM: The Newsmagazine of Veterinary Medicine, 2006). Los probióticos son fibra dietética típicamente soluble que promueve la proliferación de bacterias benéficas en el colón, que metabolizan el nitrógeno y la urea intraluminal. La proliferación de bacterias también promueve el consumo para la utilización del nitrógeno intraluminal por la bacteria, resultando una mínima absorción en el colón. Un estudio pequeño incontrolado demostró el decremento del grado de azotemia utilizando este producto, sin embargo, un estudio controlado evaluando la administración de él probiótico con o sin alimento no mostró ningún beneficio. (Sturgess, 2015)

También existen otros productos como los aglutinantes de fosfato intestinal; los cuales son administrados vía oral para atrapar el fosforo en el intestino y así incrementar el fosfato insoluble en las heces. Los aglutinantes de fosfato intestinal trabajan porque el catión en el aglutinante se combina con el fosforo de la dieta, produciendo compuestos de fosfatos no absorbibles. Comúnmente son empleados junto con hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, acetato de calcio, chitosán y carbonato de lantano, aunque esta última droga no está certificada en medicina veterinaria. Los traen productos como el Pronefra, Ipakitine, Renalzin y el Rubrenal; aunque la mayoría de estos productos no están disponibles en México más que el Ipakitine que además de contener aglutinantes del fosfato intestinal también

contiene Chitosan absorbible (8% extracto de caparazón de cangrejo y de camarón), 10% de carbonato de calcio y el 82% lactosa; está diseñado para reducir el fosforo en el intestino y para disminuir la urea debido a los efectos de reducir la digestibilidad de la proteína.(Chew, 2011)

Sin embargo, como se menciona anteriormente en México solamente tenemos dos disponibles y el uso de ellos es escaso ya que tienen un costo significativo, que la mayoría de los propietarios no están dispuestos a pagar o no son administrados por el criterio del médico. En el presente estudio se evaluará el uso de *Lactobacillus delbruenkii* subespecie *bulgaricus* para la disminución de urea en sangre a un costo accesible con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes que enfrentan un episodio de uremia, principalmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica, los cuales deben de llevar de por vida tratamientos y suplementos para evitar volver a caer en episodios de azotemia.

1.14 Pruebas para demostrar el grado de efectividad:

La técnica que se utilizará para medir la efectividad para comprobar la efectividad de *Lactobacillus delbruenckii* sub especie *bulgaricus*, será la prueba de urea en sangre, la cual se hace uso del suero que es el más difundido para este tipo de determinaciones, este se obtiene a partir de una muestra de sangre extraída sin anticoagulante, esperando el tiempo necesario para la formación del coagulo y retracción a temperatura ambiente de 15 a 25 °C. Una vez coagulado debe ser separado de las paredes del tubo esto se puede lograr utilizando un palillo de madera, posteriormente se centrifuga a 1500 G (2500 a 3000 rpm) durante 5 a 10 minutos.

Los valores de referencia son de 8 a 28 mg/dL en perro. (Latimer, 2011)



Figura 9. Toma de muestra sanguínea

2.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la disminución de los niveles de urea en sangre de perros mediante la administración oral de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* con síndrome urémico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

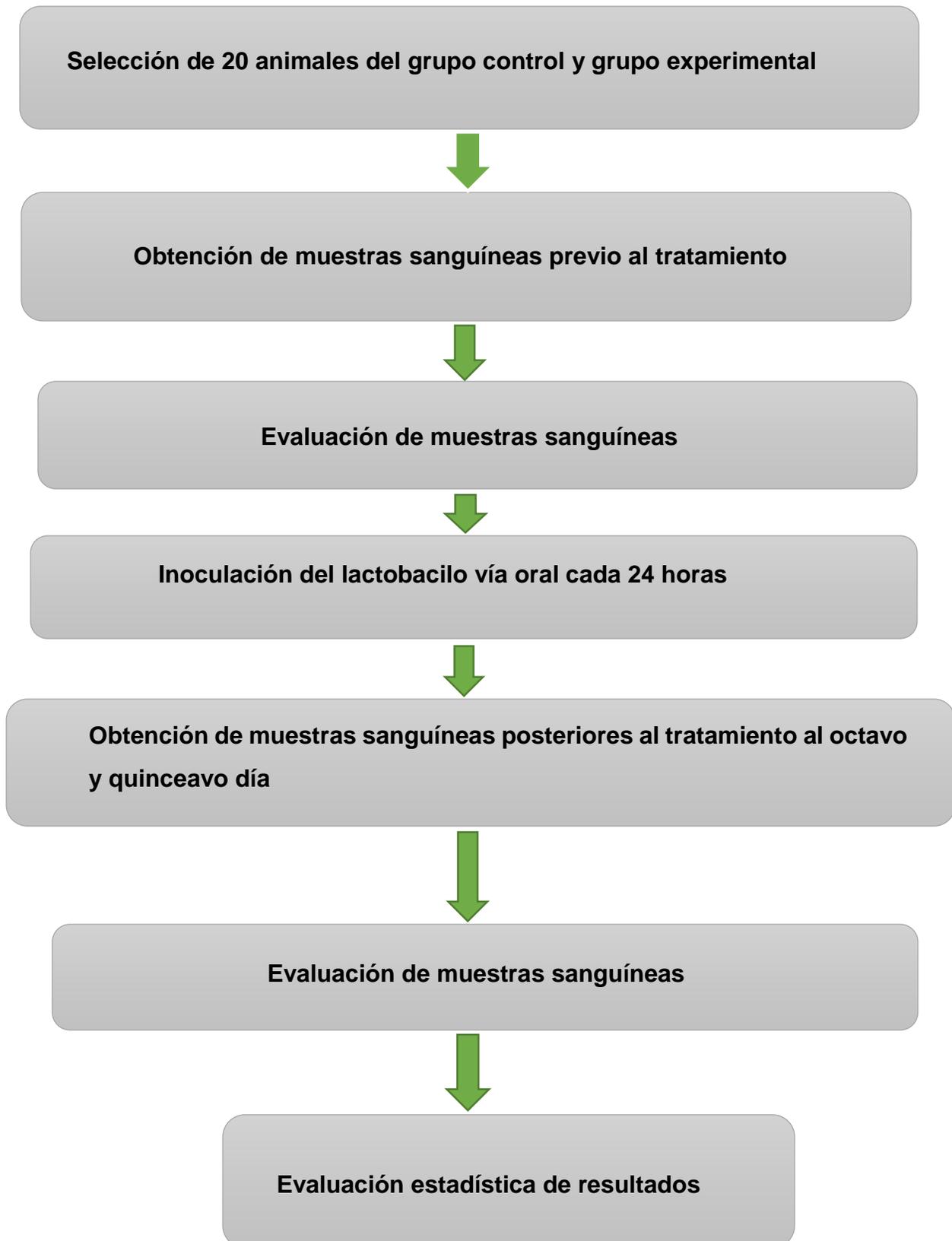
Evaluar el efecto y realizar mediciones sobre los niveles de urea en sangre en perros inoculados con *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* como coadyuvante en el tratamiento sobre el síndrome urémico.

Encontrar la posibilidad de una alternativa terapéutica como coadyuvante para el tratamiento de perros con síndrome urémico, con mayor disponibilidad y un costo accesible.

3.- HIPÓTESIS:

La inoculación de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* vía oral, como coadyuvante en el tratamiento en perros urémicos producirá la disminución de urea en sangre.

4.- DISEÑO EXPERIMENTAL:



5.- METODOLOGÍA

Para el siguiente trabajo fueron seleccionados 20 caninos; los cuales se utilizaron como modelo experimental que presentaban uremia prerrenal, renal y post renal habitantes de la “fundación Manuel Rozada Cuellar” situado en la colonia Bosques del Lago en el municipio de Cuautitlán Izcalli en el Estado de México (Figura 11). Diez de estos individuos serán utilizados como grupo experimental (Tabla 6) ofreciéndoles *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* durante un periodo de quince días y diez individuos de esta población no se trataron con él, los cuales fueron utilizados como grupo control. (Tabla 7)



Figura 10. Fundación Manuel Rozada Cuellar

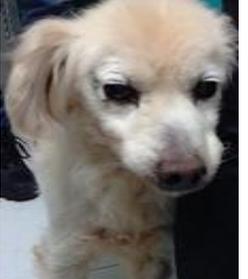
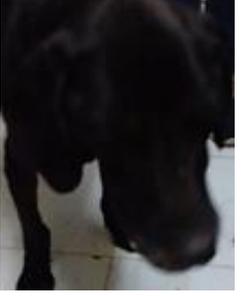
	<p>Identificación: EXP 01</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 9.40 kg</p> <p>Dosis inoculada:47g</p>		<p>Identificación: EXP02</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 15 años</p> <p>Peso: 30 kg</p> <p>Dosis inoculada:150g</p>
	<p>Identificación: EXP03</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 10 kg</p> <p>Dosis inoculada:50g</p>		<p>Identificación: EXP04</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 11 años</p> <p>Peso: 8 kg</p> <p>Dosis inoculada:40g</p>
	<p>Identificación: EXP05</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 15 años</p> <p>Peso: 32 kg</p> <p>Dosis inoculada:160g</p>		<p>Identificación: EXP06</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 20 kg</p> <p>Dosis inoculada: 100g</p>
	<p>Identificación: EXP07</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 14 años</p> <p>Peso: 13 kg</p> <p>Dosis inoculada:65g</p>		<p>Identificación: EXP 08</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 20kg</p> <p>Dosis inoculada:100g</p>
	<p>Identificación: EXP09</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 13 kg</p> <p>Dosis inoculada:64g</p>		<p>Identificación: EXP10</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 9 años</p> <p>Peso: 35 kg</p> <p>Dosis inoculada:175g</p>

Tabla 6. Caninos usados como grupo experimental

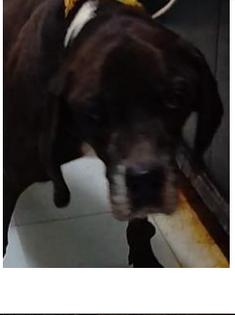
	<p>Identificación: CONTROL01</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 15 años</p> <p>Peso: 17kg</p>		<p>Identificación: CONTROL02</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 9 años</p> <p>Peso: 9 kg</p>
	<p>Identificación: CONTROL03</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 8 años</p> <p>Peso: 12 kg</p>		<p>Identificación: CONTROL 04</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 9 años</p>
	<p>Identificación: CONTROL05</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 8 años</p> <p>Peso: 11 kg</p>		<p>Identificación: CONTROL 06</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 10 años</p> <p>Peso: 10kg</p>
	<p>Identificación: CONTROL 07</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 11 años</p> <p>Peso: 16 kg</p>		<p>Identificación: CONTROL 08</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 17 años</p> <p>Peso: 14 kg</p>
	<p>Identificación: CONTROL 09</p> <p>Sexo: hembra</p> <p>Edad: 7 años</p> <p>Peso: 16 kg</p>		<p>Identificación: CONTROL10</p> <p>Sexo: macho</p> <p>Edad: 9 años</p> <p>Peso: 35 kg</p>

Tabla 7. Caninos usados como grupo control.

De ambos grupos se tomaron pruebas semanales para determinar la cantidad de urea en sangre durante quince días para comprobar la efectividad del probiótico como coadyuvante para la disminución del síndrome urémico. La elección de la forma de presentación del probiótico dependió de la disponibilidad del producto (líquido); se estableció una dosis general de 5 gramos por kilogramo de peso (Figura 12). Para tener un estándar o un aproximado de la dosis se realizó un conteo de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de un gramo de yogurt en el Departamento de ciencias biológicas en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán teniendo como resultado la cantidad de 10×10^5 UFC en 5 gramos de yogurt. Se realizó una prueba completamente al azar corriendo una prueba de ANOVA 0.05 y una prueba de separación de medias Tukey 0.05.



Figura 11. Inoculación del probiótico vía oral cada 24 horas.

La determinación cuantitativa de urea se realizó con la ayuda de la maquina Spinreact en las instalaciones de Zoo-hospital, colonia Bosques del Lago; para la cual utiliza el principio en el que la ureasa cataliza la hidrólisis de la urea, presente en la muestra. (ver Figura 13)



Figura 12. Procesamiento de las muestras.

Los iones amonio formados se incorporan al α -cetoglutarato por acción del glutamato deshidrogenasa (GLDH) con oxidación paralela de NADH a NAD+

La disminución de la concentración de NADH en el medio es proporcional a la concentración de urea de la muestra ensayada.

REACTIVOS:

R1 (Tampón)	TRIS pH 7.8	80mmol/L
	A_Cetoglutarato	6mmol/L
	Ureasa	75000U/L
R2 (enzimas)	GLDH	60000U/L
	NADH	0.32mmol/L
UREA CAL	Patrón primario acuoso de Urea	50mg/dl

Tabla 8. Reactivos utilizados para el proceso de medición de urea.

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Patrón (µL)	-----	10	-----
Muestra (µL)	-----	-----	10

Tabla 9. Cantidad de reactivo utilizado en el procesamiento de las muestras



Tabla 10. Imagen de reactivos utilizados.

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Condiciones del ensayo
 - Longitud de onda.....340nm
 - Cubeta..... 1 cm paso de luz
 - Temperatura.....37°C/ 15-25°C
- 2.- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- 3.- Pipetear en una cubeta.
- 4.- Mezclar y leer absorbancias de mg/dl.

6.- RESULTADOS

Tabla 11. Concentración previa de urea (mg/dl) de cada unidad del grupo control , concentración previa de urea (mg/dl) del grupo experimental y dosis inoculada en el grupo experimental.

Identificación	Peso (Kg)	Dosis (g)	Muestreo previo al tratamiento (mg/dl)	Identificación	Peso (Kg)	Muestreo previo al tratamiento (mg/dl)
EXP01	9.4	47	104	CONTROL 01	17	50
EXP02	30	150	86	CONTROL02	12	92
EXP03	10	50	60	CONTROL03	13	87
EXP04	8	40	151	CONTROL04	11.4	56
EXP05	32	160	48	CONTROL05	10	76
EXP06	20	100	57	CONTROL06	16	65
EXP07	13	65	58	CONTROL07	14	59
EXP08	20	100	144	CONTROL08	17	47
EXP09	13	64	60	CONTROL09	15	94
EXP10	35	175	67	CONTROL10	30	107

Tabla 12. Concentración de urea (mg/l) por unidad experimental, 8 días después de la aplicación de *Lactobacillus delbruenckii*, en comparación con un testigo absoluto (grupo control).

Identificación	Peso (Kg)	Dosis (g)	Muestreo 1 posterior al tratamiento Octavo día (mg/dl)	Identificación	Peso (Kg)	Muestreo 1 posterior al tratamiento Octavo día (mg/dl)
EXP01	9.4	47	104	CONTROL 01	17	131
EXP02	30	150	82	CONTROL02	12	85
EXP03	10	50	66	CONTROL03	13	119
EXP04	8	40	179	CONTROL04	11.4	130
EXP05	32	160	20	CONTROL05	10	89
EXP06	20	100	58	CONTROL06	16	38
EXP07	13	65	21	CONTROL07	14	130
EXP08	20	100	116	CONTROL08	17	38
EXP09	13	64	31	CONTROL09	15	20
EXP10	35	175	34	CONTROL10	30	51

Valores de urea en sangre en el día ocho de tratamiento 

Tabla 13. Concentración de urea (mg/l) por unidad experimental, 16 días después de la aplicación de *Lactobacillus delbrueckii*, en comparación con un testigo absoluto (CONTROL).

Identificación	Peso (Kg)	Dosis (g)	Muestreo 1 posterior al tratamiento Día 16 (mg/dl)	Identificación	Peso (Kg)	Muestreo 1 posterior al tratamiento Día 16 (mg/dl)
EXP01	9.4	47	43	CONTROL 01	17	123
EXP02	30	150	37	CONTROL02	12	134
EXP03	10	50	20	CONTROL03	13	89
EXP04	8	40	42	CONTROL04	11.4	103
EXP05	32	160	85	CONTROL05	10	111
EXP06	20	100	31	CONTROL06	16	31
EXP07	13	65	18	CONTROL07	14	96
EXP08	20	100	129	CONTROL08	17	85
EXP09	13	64	74	CONTROL09	15	47
EXP10	35	175	50	CONTROL10	30	69

Valores de urea en sangre en el día 16 de tratamiento 

7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tabla 14. Promedio de concentración de urea en suero en el tratamiento experimental y tratamiento control y resultados de la comparación de medias a los 8 y 16 días después de la aplicación de *Lactobacillus delbrueckii* via oral.

	MP (mg/dl)	Tukey ($\alpha=0.05$)	M1 (mg/dl)	Tukey ($\alpha=0.05$)	M2 (mg/dl)	Tukey ($\alpha=0.05$)
Experimental	83.5	A	71.1	a	52.9	B
Control	64.3	a	83.1	a	88.8	A

Medias agrupadas con la misma letra no son significativamente diferentes Tukey ($\alpha=0.05$)

Donde:

MP (mg/dl) = Muestreo previo al tratamiento de unidades del grupo experimental y grupo control.

M1 (mg/dl) = Muestreo 1 realizado a los ocho días de tratamiento del grupo experimental y comparación con el grupo testigo (control)

M2 (mg/dl) = Muestreo 2 realizado al día 16 de tratamiento del grupo experimental y comparación con el grupo testigo (control)

Tukey ($\alpha=0.05$) = Prueba estadística

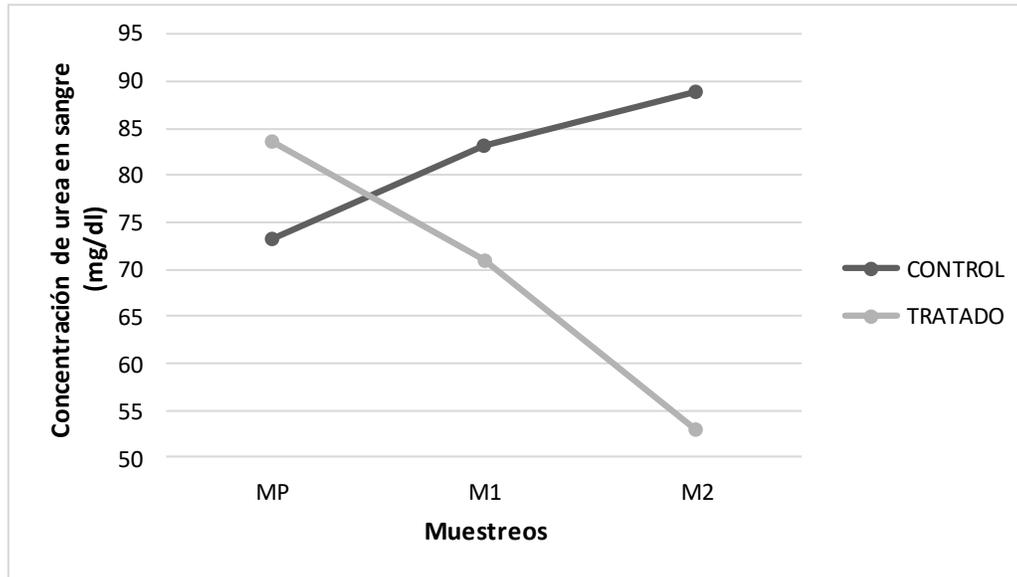
Muestreo previo: Dado que en el muestreo previo a la aplicación de los tratamientos no existió diferencia estadística significativa (ambos tratamientos se agruparon con la misma letra), se concluye que el muestro fue homogéneo y el experimento inició en igualdad de condiciones.

Primer muestreo: No se registró significancia estadística (Tukey $\alpha=0.05$), no obstante, la media general registrada en el tratamiento experimental fue de 71.1 mg/dl lo que significó una disminución de 12.4 mg/dl en comparación al muestreo inicial, que se puede traducir en un 16.8% menor al testigo, este decremento posiblemente se debió a la aplicación de *Lactobacillus delbrueckii* cada 24 horas, mientras que en el tratamiento testigo se incrementó la concentración de urea en sangre al registrar 18.8 mg/dl más que en el muestreo inicial.

Segundo muestreo: Existió diferencia estadística significativa entre ambos tratamientos, ya que se agruparon con letra distinta, el tratamiento experimental registró una disminución del 25% en la medición de urea en sangre de los perros utilizados (52.9 mg/dl) y fue significativamente distinta al testigo absoluto, el cual,

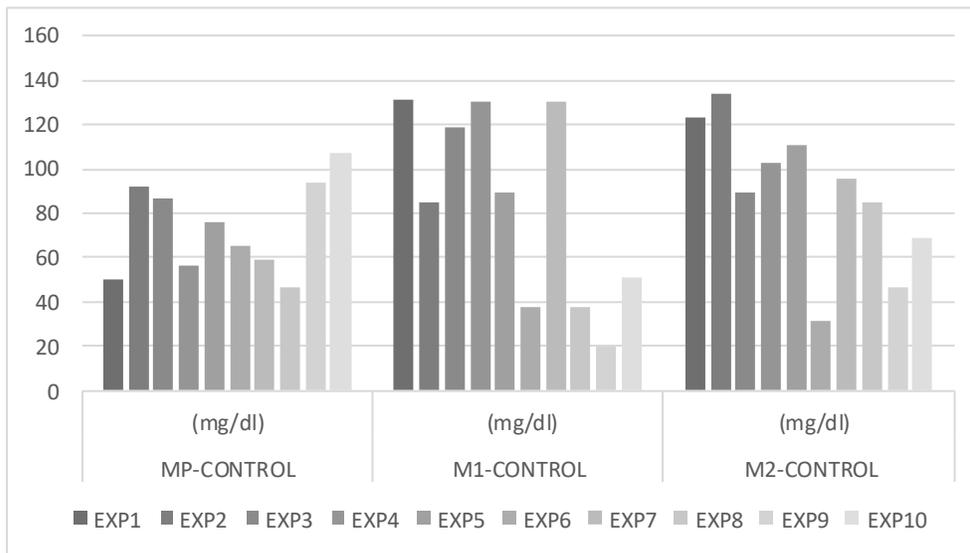
con respecto a los muestreos anteriores tuvo un incremento considerable (88.8 mg/dl).

Gráfica 1. Comportamiento de la concentración de urea en sangre del grupo control vs el grupo experimental con tratamiento.

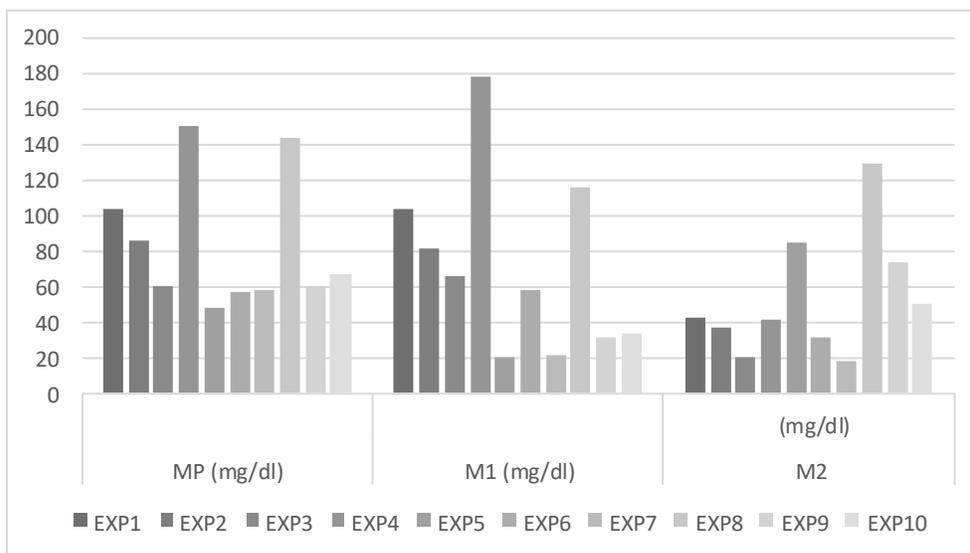


La Gráfica 1 muestra el efecto del tratamiento en el comportamiento de la concentración de urea en sangre del grupo control viceversa el grupo experimental del día cero al día 16.

Gráfica 2. Comportamiento de urea en sangre de caninos del grupo control.



Gráfica 3. Comportamiento de urea en sangre de caninos del grupo experimental tratados con *Lactobacillus delbruekii* subespecie *bulgaricus*.



Donde:

MP = Muestreo previo al tratamiento de unidades del grupo experimental y grupo control.

M1= Muestreo 1 realizado a los ocho días de tratamiento del grupo experimental y comparación con el grupo testigo(control)

M2= Muestreo 2 realizado al día 16 de tratamiento del grupo experimental y comparación con el grupo testigo (control)

Tabla 15. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo previo (día 0).

	Df	Sum sq	Mean sq	F value	Pr (>F)
Trat	1	520	520.2	0.566	0.462
Residuals	18	16549	919.4		

Tabla 16. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo 1 (día 8)

	Df	Sum sq	Mean sq	F value	Pr (>F)
Trat	1	720	720	0.322	0.577
Residuals	18	40264	2237		

Tabla 17. Análisis de varianza (ANOVA) del muestreo 2 (día 16)

	Df	Sum sq	Mean sq	F value	Pr (>F)
Trat	1	6444	6444	5.806	0.0269
Residuals	18	19979	1110		

Al realizar la revisión de los datos mediante el análisis ANOVA aplicado para medir el comportamiento de urea en sangre de caninos con síndrome urémico tratados con *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* puede observarse en la tabla 16 donde se obtuvo un valor de Pr (>F) de 0.5777, es decir no se obtuvo significancia estadística. Sin embargo, en el muestreo dos (Tabla 17) el resultado fue en Pr (>F) 0.0269 existió diferencia estadística significativa entre ambos tratamientos mostrando una disminución del 25% en la medición de urea en sangre de los caninos tratados.

8.- DISCUSIÓN

El manejo que generalmente se utiliza para reducir los niveles de urea es la hemodiálisis y la diálisis peritoneal, pero su uso es limitado ya que tienen un costo elevado; además que es el centro de controversia acerca de la naturaleza invasiva de la diálisis hemo/peritoneal que tienen un potencial de causar grandes infecciones y una alta mortalidad, particularmente cuando las sesiones son frecuentes. Sin embargo, la suplementación con probióticos que ha sido investigada y clínicamente documentada tiene el potencial de remover toxinas urémicas continuamente (24/7), estabilizar el microbioma intestinal y la disbiosis. (Ranganathan, Ph, & Biotech, 2015)

Cerca de 1950 la medicina tradicional china empezó a aplicar algunas formas para tratar uremia vía intestinal; hoy en día, esta terapéutica es llamada “diálisis entérica”. Sin embargo, esta investigación ha tenido un lento progreso en las décadas pasadas, debido a las teorías y el método.(Shu, Cao, & Halmurat, 2011). Se ha comprobado que el uso de probióticos a nivel intestinal ayuda a descomponer toxinas urémicas a nivel de colón reduciendo su nivel en sangre, dando alivio sintomático; pero a diferencia de la hemodiálisis o diálisis peritoneal no corrige el desbalance electrolítico que es uno de los principales disturbios en la insuficiencia renal. Además, el uso de la “diálisis entérica” es seguro y se tolera bien ya que no es invasiva y es menos costosa; en cambio la diálisis hemo / peritoneal es dolorosa y está asociada a una calidad de vida pobre. (Ranganathan, 2015)

Ranganathan en el 2004 refiere que las bacterias ácido lácticas como *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus faecium* y *Streptococcus termophilus* son probióticos que producen efectos antagonistas contra microorganismos patógenos, estimulan el sistema inmune, mejoran la ingestión de la lactosa y realizan actividad lipolítica haciendo las grasas más digestibles, además de reducir los niveles plasmáticos de colesterol, protegen la mucosa intestinal asegurando una mejor asimilación de los nutrientes.

En este estudio se realizó un muestreo previo de las unidades experimentales y a través del análisis estadístico (Anova $\alpha=0.05$), se determinó que fueron

homogéneas, después se inóculo cada 24 horas *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* vía oral en una dosis de 5 g por kilogramo de peso y un testigo absoluto (control) dando un total de 20 unidades experimentales. En el muestreo previo a la aplicación de los tratamientos no existió diferencia estadística significativa entre los tratamientos, el muestro se realizó de forma homogénea y el experimento inició en igualdad de condiciones, en el primer muestreo no se registró significancia estadística (Tukey $\alpha=0.05$), no obstante, la media general registrada fue hasta un 16.8% menor al testigo; sin embargo, en el segundo muestreo existió diferencia estadística significativa entre ambos tratamientos mostrando una disminución del 25% en comparación del testigo habiendo también mejoría a nivel clínico como aumento de peso, ya que durante periodo de uremia las lesiones gástricas de edema, hemorragia y ulceración son responsables de la gastritis urémica, lo que impide que el paciente ingiera alimento debido al dolor y también existió mejoría del estado de ánimo del paciente dado a la supresión del daño neurotóxico debido al acumulo de sustancias toxicas que afectan el encéfalo que producen una gran variedad de signos neurológicos evidentes como confusión y presión en la cabeza (Bush, 1999), por lo que se puede concluir que la administración de este lactobacilo ayuda a disminuir los niveles de urea en sangre , pero se sugiere que para mayor eficacia debe de estar aunado a un tratamiento específico para tratar las alteraciones de la enfermedad que este cursando el paciente. (Vaziri, 2012) refiere que el fenómeno de disbiosis puede jugar un rol importante en el desarrollo de la inflamación sistémica por permitir la entrada de endotoxinas y otros contenidos nocivos en la circulación sistémica acelerando el progreso de la IRC, demostrando que la proliferación excesiva de las bacterias aerobicas es la principal fuente de toxinas urémicas derivadas de del intestino.

Ranganathan et. al 2015 menciona que esta alteración de la microbiota a nivel de intestino resulta en una barrera intestinal dañada en su estructura y función causando isquemia y estas alteraciones dañan las funciones del enterocito, resultando en la translocación de las bacterias y toxinas a la circulación sanguínea teniendo como resultado una inflamación incrementada.

Wang en un estudio realizado en el 2016 sugiere que la habilidad de los *Lactobacillus bulgaricus* mutados mediante métodos físicos y químicos se ve incrementada a comparación del lacto- bacilo en su estado natural, ya que estos producen enzimas que degradan creatinina y urea y no incrementan la excreción intestinal. (Wong et al., 2014) demostró en pacientes humanos con enfermedad renal terminal exhiben una expansión significativa de familias de bacterias que poseen ureasa, uricasa e indol y p- cresol formando enzimas en las secreciones digestivas después de la administración oral de probióticos. Aunque se menciona que el uso de bacterias extra-intestinales puede causar infecciones oportunistas causadas por bacterias portadoras de plásmido resistente a antibióticos. (Bai&cols, 2014)

Uno de los requerimientos para el uso de los probióticos como adyuvantes para remover urea o toxinas urémicas, es la capacidad de los microorganismos para usar los metabolitos como sustrato. Así los probióticos ayudan al microbioma intestinal disminuyendo las bacterias que producen toxinas urémicas. Ureasa es la enzima responsable de hidrolizar urea en amoniaco y dióxido de carbono, pero solo ciertos organismos pueden sintetizar ureasa. Se ha demostrado en pacientes humanos con síndrome urémico, que en altas concentraciones de urea en plasma la actividad de ureasa en heces es incrementada Así que el incremento en colón de bacterias que utilizan ureasa es un factor en beneficio en pacientes urémicos. Sin embargo, el amoniaco puede ser convertido en nitratos por otros microorganismos o regresar al hígado por difusión donde puede ser metabolizado de nuevo en urea(Alatraste & cols, 2014).

En este estudio *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, mostró significancia en la disminución de urea en sangre, en su uso como coadyuvante para el tratamiento en síndrome urémico, sin embargo aunque sea eficaz para ayudar a dar alivio sistémico, no se debe de administrar como tratamiento general, si no que se debe de crear un plan de tratamiento despendiendo de la enfermedad que presente el paciente que debe de tener elementos clave como maximizar los beneficios en la intervención de dietas (dietas bajas en sodio y proteína), aumentar

el consumo de fibra fermentable en dieta ya que la capacidad reducida de los riñones para excretar desechos nitrogenados mejora, además de que aumenta el nitrógeno en las heces en alrededor del 10% aunque puede reducir la palatabilidad, manejo de la náusea y vómito, controlar los niveles de fosforo y de calcio a través de la dieta, aglutinantes del fosforo y terapia con vitamina D, mantener el consumo de calorías y el estado de hidratación, minimizar la proteinuria (El papel de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina), controlar presión sanguínea, manejo de electrolitos y el estado de ácido base, manejo de los pacientes con anemia y orientación adecuada de la terapia antimicrobiana. (Sturgess, 2015)

9.- CONCLUSIÓN

Se comprobó que el uso de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* como coadyuvante en el tratamiento para disminuir la urea en sangre de caninos de síndrome urémico fue efectivo.

Se sugiere que el uso de *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* como coadyuvante tiene que estar aunado a un tratamiento específico para la enfermedad que presente el paciente.

El uso de probióticos en uremia esta poco estudiado tanto en medicina humana como en medicina veterinaria; sin embargo, día con día van saliendo nuevas investigaciones acerca de este tipo de manejo terapéutico, además de que se sugiere continuar con esta línea de investigación para el uso de *L. delbruenkii* subespecie *bulgaricus* en pacientes urémicos y también para mejorar la forma de administración.

10.- REFERENCIAS:

- Alatraste, P. V. M., Arronte, R. U., Espinosa, C. O. G., & Cuevas, M. de los Angeles E. (2014). Efecto de lactobacillus casei shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal cronica. *Nutricion Hospitalaria*, 29(3), 582–590. <https://doi.org/10.3305/NH.2014.29.3.7179>
- Arakaki, M. (2003). Insuficiencia Renal Aguda. *Revista Médica Hered*, 36–43.
- Bartges Joe and Polzin J. David. (2011). *Nephology and Urology of Small Animals*. (Blackwell Publishing Ltd., Ed.) (first edit). The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO198SQ, UK: Wiley-Blackwell.
- Bell. A Julia, Kopper J. Jamie, Turnbull A. July, Barbu I. Nicholas, Murphy J. Alice, M. S. L. (2008). Ecological Characterization of the Colonic Microbiota of Normal and Diarrheic Dogs. *Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2.
- Bush, B. M. (1999). *Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeños animales*. Madrid, España: Blackwell Science.
- Cagigas Reig A. L, B. A. J. (2002). Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Revista Cubana Aliment Nutr*, 63–68.
- Castro L.A, R. C. (2006). Probióticos: utilidad clínica. *Coloma Med*, 37, 308–314.
- Chew, D. J. (2011). Chronic Kidney disease (CKD) in dogs & cats- Stating and Management Statregies. *The Ohio State University College of Veterinary Medicine*, (Glickman), 6–7.
- Chow, J. (2002). Probiotic and prebiotics: a brief overview. *J RenNutr*, 12, 76–86.
- Cirragan, Guldris secundino, Parra González Emilio, A. C. A. (2016). Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Revista de La Sociedad Española de Nefrología*, 0211-6995, 2–12.
- DVM: The Newsmagazine of Veterinary Medicine, [. (2006). Azodyl to target uremic toxins , reduce azotemia associated with chronic kidney disease, (560).

- E, M. J. (2011). Insuficiencia renal aguda: aproximación diagnóstica y tratamiento en perros. *Monografía Para El Título de Medicina Veterinaria Y Zootecnia, Universidad Veracruzana, Veracruz – México.*
- Elliott A. Denise, P. (2005). Tratamiento nutricional de la enfermedad renal. *No.1*, 14–15. Retrieved from <http://campusveterinariarc.com/docs/veterinary-focus/15.1-La-enfermedad-renal-cronica.pdf>
- Elliott Denise, L. H. (2006). Insuficiencia renal crónica : importancia de la nutrición, 271.
- Esper, R. C., & Flores, B. A. (2009). Simbióticos , prebióticos y probióticos en la práctica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*, 8(4), 172–180.
- Fox, H. R. J. W. F. P. F. (2003). *Encyclopedia of dairy science* (first edit). New York: Academic press.
- Gisholt Garza Ana Cecilia, Alatríste Miranda Paola Vanessa, C. E. M. de los Á. (2015). Utilidad de los probióticos en la enfermedad renal: nuevas aplicaciones. *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*, 11(1), 25–32.
- Grauer, J. E. & G. F. (Ed.). (2007). *BSAVA Manual of canine and feline Nephrology and Urology* (Second edi). Dorset, United Kingdom.
- Hall, John E., G. A. C. (2016). *Tratado De Fisiología Médica. ELSEVIER* (Vol. 53). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Herrero, J. I., & Alegre, F. (2008). Insuficiencia renal. *Trasplante Hepático*, 283–291. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-310-0.50022-1>
- J.S Suchodolski, J. Camacho, and J. M. S. (2008). “Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis,.” *FEMS Microbiology Ecology*, 66, 567–578.
- Javier, C. del Á. M. E. (2014). Insuficiencia renal (Azotemia, Uremia, Insuficiencia Renal Aguda e Insuficiencia Renal Crónica). *Hospital Veterinario de Pequeñas*

Especies UAEM, I, 4.

Kittleson D. Mark, K. D. R. (1998). *SMALL ANIMAL CARDIOVASCULAR MEDICINE*. USA: Editorial Mosby.

Latimer, K. S. (2011). *Veterinary Laboratory Medicine : Clinical Pathology* (quinta edi). Iowa, USA: Wiley-Blackwell.

M.Ozen, E. . D. (2015). *The history of probiotics : the untold story*. (6th ed.). Longdom.

Martinez Padua Pedro Pablo, Martinez Padua Iván Ricardo, M. M. P. P. (2012). Caracterización de la función renal en perros. *Rev. Med. Vet. ISSN 01222-9354*, 23, 3.

Miranda Alatraste Vanessa Paola, Urbina Arronte Rocío, Gómez Espinoza Obet Cristóbal, E. C. M. de los Á. (2013). Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D. F. Departamento de Atención a La Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco. México D. F.*

Monedero, P., & , N. García-Fernándezb, J.R. Pérez-Valdivieso, M. Vivesa, J. L. (2011). Insuficiencia renal aguda. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 58(2), 365–374.

Morgan V. Rhea, Bright M. Ronald, S. S. M. (2004). *Clínica de pequeños animales* (4°). España: ELSEVIER.

O'Hara AM, S. F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO*, 88–93.

Ranganathan, N. (2015). Concept and Potential of Enteric Dialysis[®] - Treating the Cause of Dysbiosis and not the Symptoms in Chronic Kidney Diseases (CKD). *Journal of Nephrology & Therapeutics*, 05(04), 4–9. <https://doi.org/10.4172/2161-0959.1000209>

Ranganathan, N., Ph, D., & Biotech, K. (2015). “ Enteric Dialysis [®] ” – From Concept

- to Reality [In conjunction with standard care of therapy] Introduction :, 14.
- Reid G, Jass J, Sebulsky M.T, M., & JK. (2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*, 658–672.
- Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, P. A. W. (2013). *Harper: Bioquímica ilustrada* (29th ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2013.
- Shu, Z. J., Cao, Y., & Halmurat, U. (2011). Gut flora may offer new therapeutic targets for the traditional Chinese medicine enteric dialysis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 15(10), 1147. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.614234>
- Sturgess, K. (2015). Update on CKD treatment. *Vet Times*, 11.
- Taki K, Takayama F, N. T. (2005). Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.*, 15, 77–80.
- Tannock, G. W. (2006). *Probiotics: A critical review*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press.
- Vanholder R, de Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baureister U, B. P. (2003). European Ureic TOXIN wORK group. *Review on Uremic Toxins Classification, Concentration and Interindividual Variability, Kidney Int.*, 63(5), 1934–1943.
- Vaziri, N. (2012). CKD ipairs barrier function and alters microbial flora of the intestine. A major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 21, 587–592.
- Vázquez Gutiérrez Isauro, Maza Domínguez Arturo, M. A. J. J. (2003). Fisiopatología del síndrome urémico. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*, 13–24.
- Vitteta Luis, L. W. A. & C. C. G. (2013). From the Gastrointestinal Tract (GIT) to the Kidneys: Live Bacterial Cultures (Probiotics) Mediating Reductions of Uremic

- Toxin Levels via Free Radical Signaling. *Www.Mdpi.Com/Journal/Toxins, I.*
- Washabau, R. J. (2012). Integration of Gastrointestinal Function. *Canine and Feline Gastroenterology*, 1–31. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-3661-6.00001-8>
- Wong, J., Piceno, Y. M., DeSantis, T. Z., Pahl, M., Andersen, G. L., & Vaziri, N. D. (2014). Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American Journal of Nephrology*, 39(3), 230–237. <https://doi.org/10.1159/000360010>
- Yun-Huan Bai, Ya-Fen Jiang, and Y.-S. J. (2014). Lactobacillus bulgaricus mutants decompose uremic toxins. *1Division of Nephrology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, PR China and 2Division of Nephrology, The Second Xiangya Hospital, Research Institute of Nephrology, Central South University, Changsha, PR China*, 36(5):, 790–794.
- Yun-Huan Bai, Y.-F. J. & Y.-S. J. (2014). Lactobacillus bulgaricus mutants decompose uremic toxins. *Renal Failure, Informa Healthcare*, 36(5). <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.890111>