

GLOMERULOPATÍAS INMUNOMEDIADAS DE PERROS Y GATOS: ACTUALIZACIÓN DE LAS DISTINTAS ALTERNATIVAS PARA SU TRATAMIENTO

M. E. Diessler¹; A. N. del Amo²

¹Anatomía y Fisiología Patológicas

²Clínica Médica y Quirúrgica de Pequeños Animales
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata

Resumen: En el presente artículo se describen la patogenia de la glomerulopatía y el desarrollo del daño renal a partir del depósito de inmunocomplejos en perros y gatos. Se relata brevemente la presentación clínica, puntualizándose los procedimientos diagnósticos y el pronóstico de la enfermedad. Se lleva a cabo una descripción pormenorizada de las modalidades terapéuticas tendientes a corregir las alteraciones reconocidas en esta afección tales como: la hiperreactividad inmune, la hipercoagulabilidad, los edemas, la hipertensión y el manejo nutricional. Se realiza una actualización sobre nuevos tratamientos implementados a nivel experimental y otros utilizados en medicina humana, que aún no han sido probados en animales de compañía.

Palabras Clave: Glomerulopatía, Inmunocomplejos, Perros, Gatos

IMMUNE-MEDIATED GLOMERULOPATHY IN DOGS AND CATS: ACTUALIZATION OF THE DIFFERENT TREATMENT ALTERNATIVES

Abstract: In the present article are described the pathogenesis of the dogs and cat glomerulopathy and the renal damage development caused by the immune complex deposit. The clinical presentation, the diagnostic procedures and the evolution of the illness are also remarked. It is carried out an itemized description of the therapeutic modalities which corrects the following alterations: hyperreactivity of the immune system, hypercoagulability, edemas, hypertension and the nutritional support. An actualization of the new experimental and human treatments was done. None of them have still been proven in company animals.

Key Words: Glomerulopathy, Immune complex, Dog, Cat

Fecha de recepción: 17/09/98

Fecha de aceptación: 02/09/99

Dirección para correspondencia:

Diessler, M. E Facultad de Ciencias Veterinarias. CC 296 La Plata (B1900AVW), Buenos Aires. Argentina
Tel/Fax: +54-221-4257980 E-mail: diessler@fcv.medvet.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía por inmunocomplejos es la afección glomerular más frecuente en los pequeños animales. La misma se desarrolla como consecuencia de la respuesta inflamatoria generada por los inmunocomplejos depositados en el glomérulo renal (7, 10, 12, 15, 16, 26, 27, 34).

En los últimos años se ha revalorizado la importancia de esta entidad como causa de falla renal crónica (FRC) de los caninos y los felinos, muy frecuente en estos animales, que provoca elevadas tasas de mortalidad y altos costos de tratamiento (6).

El objetivo de este trabajo es la descripción de modalidades de tratamiento con fundamentos sólidos, mediante las cuales puedan lograrse respuestas más favorables y evitar efectos medicamentosos nocivos. Se describen las pautas terapéuticas generales aplicables al manejo de esta enfermedad y los resultados obtenidos por los autores consultados o sus fuentes. El énfasis está puesto en las maniobras tendientes a controlar el desarrollo de la falla renal y mejorar así la calidad de vida de los animales afectados.

ETIOPATOGENIA

Se han reconocido dos tipos de mecanismos patológicos: 1) el depósito de complejos inmunes formados en el torrente sanguíneo compuestos de un antígeno (Ag) soluble circulante y su anticuerpo (Ac) específico, lo que constituye un fenómeno de hipersensibilidad de tipo III (1, 10, 12, 16, 18, 26), y 2) la formación de inmunocomplejos *in situ* generados ya sea por autoanticuerpos que reaccionan contra antígenos intrínsecos de la membrana basal glomerular (MBG), como por anticuerpos contra antígenos extraglomerulares fijados a la pared capilar glomerular (10, 12, 16, 26). La generación de autoanticuerpos resultaría de la "pérdida de tolerancia" para un antígeno nativo o de la reacción frente a un antígeno propio normalmente oculto (19); la glomerulonefritis anti-MBG no ha sido demostrada en pequeños animales (18).

Los factores que influyen en el depósito de complejos inmunes son: a) la proporción Ag/Ac, que determina el tamaño y la solubilidad del complejo: aquellos con exceso de Ag., pequeños, tienen mayor posibilidad de quedar atrapados en el riñón (10, 16, 18, 26), b) la capacidad del huésped de eliminar los complejos, c) las propiedades físico-químicas de Ag. y Ac., d) los factores anatómicos y hemodinámicos, ya que la alta proporción del gasto cardíaco que recibe el riñón y la producción de un ultrafil-

trado de plasma con presión hidrostática elevada lo convierten en un órgano muy susceptible al depósito de inmunocomplejos y e) el espesor de la MBG, que favorece adicionalmente la captación de complejos (1, 10, 16, 26).

Uno de los mayores problemas sin resolver es la identificación de la naturaleza y de la fuente de los antígenos que inducen la respuesta inmune. Se ha señalado frecuentemente como factor etiológico para esta entidad a todo proceso capaz de generar estimulación antigénica sostenida como las infecciones de baja patogenicidad, durante el curso de la cual los microorganismos o sus antígenos permanecen circulando por períodos relativamente largos (26).

Las causas que han sido postuladas como generadoras de glomerulonefritis tienen bases diversas a pesar de producir manifestaciones clínicas similares (10). Las mismas se hallan enumeradas en la tabla 1.

ORIGEN DEL DAÑO TISULAR

A partir del acúmulo de inmunocomplejos en la pared capilar glomerular (y con el objetivo de eliminarlos) se activan diversos sistemas compuestos por mediadores bioactivos (eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, etc.) producidos por células glomerulares o sanguíneas (7, 10, 12).

El complemento se activa por las vías clásica o alternativa y sus efectos biológicos son directamente responsables por el daño tisular (7, 10, 12, 15, 26, 27, 34).

Los leucotrienos (LT), la interleuquina 1 (IL-1), diversos factores de crecimiento y el factor de necrosis tumoral (FNT) favorecen la adherencia inmune. Estas sustancias estimulan a las células endoteliales capilares a expresar moléculas de adhesión (selectinas) y permitir la migración leucocitaria a los tejidos (27).

Algunas de las fracciones generadas, como C3a, C5a, C567, producen incremento de la permeabilidad capilar, circunstancia que aumenta el depósito de más inmunocomplejos y la migración de las células inflamatorias. La quimiotaxis ejercida por las fracciones anteriormente citadas, más la acción de otras sustancias como el tromboxano (TX), las IL, el factor de agregación plaquetaria (FAP), los LT, producen infiltrado de leucocitos. Estas células inducen alteraciones tisulares, como por ejemplo destrucción de las sialoproteínas de membrana de los podocitos, mediante la acción de sus enzimas lisosomales oxidativas y proteolíticas. El principal agente oxidante es el peróxido de hidrógeno que forma radicales tóxicos y también activa a las proteinasas (5, 7, 10, 12, 15, 16, 26, 27, 34, 35).

Tabla 1. Agentes etiológicos de la GNP por inmunocomplejos (adaptada de Grauer y Di Bartola, 1997).

Table 1: Etiological agents of the glomerulonephritis (adapted from Grauer and Di Bartola, 1997).

	Etiología
ENFERMEDADES	CANINOS
INFECCIOSAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis Infecciosa Canina. • Endocarditis Bacteriana. • Piómetra. • Dirofilariasis. • Brucelosis. • Bacteriosis crónicas. • Septicemia.
INFLAMATORIAS	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis. • Lupus Eritematoso Sistémico • Poliartritis. • Prostatitis. • Dermatitis crónicas.
NEOPLÁSICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma. • Leucemia. • Mastocitosis. • Eritrocitosis.
HEREDOFAMILIARES	<ul style="list-style-type: none"> • GN del Bull Terrier. • GN del Dobermann Pinscher.
INDUCIDAS POR DROGAS	<ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprima. • Glucocorticoides. • Hidralazina. • Terapia con C. Parvum. • ¿Captopril ? • ¿Aspirina ?
MISCELÁNEAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperadrenocorticismo. • Diabetes Mellitus. • Idiopática.

La citotoxicidad del óxido nítrico, producido por los neutrófilos, se basa en su capacidad de evitar la replicación del ADN. La relación causal de estas células con el daño glomerular se utiliza como criterio para clasificar a las glomerulonefritis en "injurias dependientes de neutrófilos" o "injurias independientes de neutrófilos"; esta clasificación tiene importancia en la elección de la modalidad terapéutica a implementar (16, 26).

Los leucocitos producen el desplazamiento del endotelio respecto de la MBG, la necrosis tisular, la digestión de la MBG (por acción de elastasas y catepsinas) y la adherencia y agregación plaquetarias que obstruyen el lumen capilar (10, 12).

La respuesta del mesangio a la injuria consiste en proliferación celular, cambio del fenotipo de dichas células y proliferación de la matriz (19, 24). Esta respuesta está mediada por TX, LT, FNT, IL-1, y endotelina-1, entre otros (19).

La agregación plaquetaria es secundaria al daño endotelial y a la interacción Ag/Ac. La misma exacerba el daño mediante liberación de

tromboxanos y la activación de la cascada de coagulación; otra consecuencia es la liberación de factores estimulantes del crecimiento que promueven la proliferación de las células endoteliales vasculares (12, 15, 26, 27).

La destrucción de las sialoproteínas aniónicas de los podocitos y la digestión de la MBG comprometen la permeabilidad selectiva por carga eléctrica y por tamaño molecular respectivamente. Estos cambios redundan en hiperpermeabilidad glomerular con la consecuente proteinuria, constituida principalmente por: albúmina, transferrina, inmunoglobulinas y antitrombina III. La gravedad de la proteinuria es proporcional al volumen de filtrado glomerular (VFG) y a la proteinemia. Si la pérdida urinaria de albúmina excede tanto a la capacidad de reabsorción tubular renal, como a la capacidad del hígado para restituir la concentración fisiológica, la hipoalbuminemia resultante desencadenará una serie de cambios que en la práctica clínica se denomina "síndrome nefrótico". El mismo describe un complejo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio que incluyen: proteinuria masiva ("proteinuria nefrótica") e hipoal-

buminemia, acompañados por diversos edemas de grado variable, hiperlipemia (hipercolesterolemia) y lipiduria (2, 7, 10, 12, 26).

La disminución de la concentración plasmática de otras proteínas también causa graves desórdenes. La antitrombina III, por ejemplo, actúa como cofactor de la heparina en la inactivación de los factores de coagulación II, IX, X, XII (1), razón por la cual su pérdida urinaria juega un rol importante en el establecimiento del estado de hipercoagulabilidad (12, 34).

La hiperfibrinogenemia (que guarda correlación negativa con la albuminemia), el aumento de secreción de prostaglandinas y endoperóxidos, potenciadores de la adhesión plaquetaria, y la trombocitosis contribuyen a generar un grave estado de hipercoagulabilidad (12, 34). La hipersensibilidad plaquetaria característica de la glomerulopatía se atribuye a la hipoalbuminemia (34).

La fibrinólisis estaría alterada básicamente por las endotoxinas bacterianas y la hiperlipidemia; conforme progresa el daño tisular, también por las lesiones urémicas vasculares, la deshidratación y el shock (12, 34).

Se sugiere que podría existir alteración de la fibrinólisis inducida por el tratamiento prolongado con glucocorticoides. La tromboembolia es una consecuencia habitual del estado de hipercoagulabilidad; si bien la localización más frecuente de los trombos es la vasculatura pulmonar, éstos también pueden localizarse en otros vasos tales como las arterias femorales (7, 12).

PROGRESIÓN DEL DAÑO

Los fenómenos de proliferación celular, contracción de las células mesangiales, tumefacción endotelial y obliteración del glomérulo reducen la superficie disponible para el filtrado plasmático. Por consiguiente el VFG se halla reducido y el flujo sanguíneo insuficiente en los capilares peritubulares post-glomerulares precipita la atrofia y la fibrosis tubulares (34).

La hiperfiltración en los glomérulos remanentes induce su hipertensión, degeneración fibrinoide del glomérulo y esclerosis. El hallazgo regular de tales alteraciones lleva a los investigadores a proponer la inexorable naturaleza progresiva de este desorden si un número crítico de nefrones ha sido destruido (12).

Brown plantea que este modelo de auto-perpetuación de la enfermedad renal es aplicable en ratas pero no puede ser extrapolado a todos los mamíferos. A este respecto postula que el curso de la enfermedad sigue un modelo de fuerzas opuestas: unas que tienden al desarro-

llo de la falla renal y otras que se consideran respuestas compensatorias favorables por lo que las medidas terapéuticas deberán detener las primeras y alentar las últimas (6).

DIAGNÓSTICO

La glomerulonefritis puede presentar distintos cuadros clínicos, tales como: proteinuria asintomática, síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva (7, 12).

Los pacientes pueden exhibir sólo algunas de las anormalidades de laboratorio o signos clínicos característicos del síndrome nefrótico al momento de la presentación (7); este síndrome se presenta tanto en pacientes azotémicos como no azotémicos, acompañado por valores de creatinemia aumentados o normales. Los signos clínicos más comunes son: ascitis, edema periférico, ventral o facial, letargia, disnea, consunción muscular e hidrotórax. Si se desarrolla tromboembolismo se observan distintos grados de paresia (por obliteración de las arterias femorales) y ceguera (por el desprendimiento retiniano) además de disnea. En caso de existir insuficiencia renal se agregan: poliuria, nicturia, polidipsia, vómitos, diarrea, halitosis, helcosis, decaimiento, anorexia, debilidad y pelo hirsuto (7, 10, 12, 16, 26, 35).

Si del examen clínico surge la sospecha de enfermedad glomerular es necesario realizar exhaustivos análisis de laboratorio, que incluyan hemograma, perfil bioquímico del plasma, análisis físico, químico y del sedimento urinario, titulación de anticuerpos generados por agentes infecciosos, y los métodos de diagnóstico que se crean convenientes para confirmar la sospecha de una neoplasia o piómetra (7, 10, 12, 35).

Los hallazgos que más frecuentemente surgen del análisis completo de la orina son: proteinuria persistente no asociada a piuria o hematuria significativas, isostenuria, cilindros hialinos y cilindros granulosos (2, 5, 7, 10, 12, 26, 35). Con menor frecuencia se describe la aparición de cilindros grasos (2, 7), hematuria y cilindros hemáticos (10, 12).

Mediante la cuantificación de la excreción proteica diaria se puede obtener una determinación más precisa de la magnitud de la proteinuria. Cantidades mayores de 450 mg de proteína/ 24 horas se consideran patológicas. La excreción mayor a 1,5 g de proteína/día es altamente sugestiva de proteinuria de origen renal (10).

El análisis de sangre revela: hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y, si coexiste la falla renal: azotemia, anemia no regenerativa, hipofosfatemia y acidosis (5, 7, 10, 12, 26, 35). La

hiperfibrinogenemia es un hallazgo frecuente (2, 7, 35).

La hiperlipoproteinemia es un componente bien reconocido del síndrome nefrótico en los animales y podría ser capaz de acelerar el daño glomerular por mecanismos en los que intervendrían diversos lípidos proinflamatorios y profibrogénicos (2, 10).

El grado de hiperlipoproteinemia es directamente proporcional a la hipoalbuminemia (2, 7, 10, 12).

Se presume que la acumulación anormal de colesterol sería el resultado de la reducción de la presión oncótica plasmática que, por mecanismos transcripcionales, generaría el aumento en la síntesis hepática de esta sustancia. La reducción en el catabolismo periférico de triglicéridos estaría generada por la pérdida urinaria de algún factor protector (2, 7, 16).

Existen dos teorías que intentan explicar la patogénesis del edema (2, 16, 26): la tradicional o "Teoría clásica", que atribuye a mecanismos hormonales la responsabilidad en la retención salina y los edemas, y la alternativa, que explica la trasudación de fluidos en base a

mecanismos de retención salina intrarenales (resistencia relativa a la acción del péptido natriurético atrial) y se ha denominado "Teoría de la expansión del volumen". Esta última se fundamentaría en las siguientes razones: 1) no hay correlación clara entre el grado de hipoalbuminemia y la aparición de los edemas, 2) en la mayoría de los pacientes no se ha demostrado hipovolemia, 3) la retención de sodio y agua preceden a la hipoalbuminemia, cesando antes que ésta se haya corregido, 4) la concentración de aldosterona con frecuencia es normal o baja, 5) el tratamiento con inhibidores de la ECA generalmente no ha disminuido la retención de sodio (Gráfico I).

La biopsia renal es el único método para el establecimiento del diagnóstico definitivo y la clasificación morfológica de la enfermedad (37). Se han desarrollado dos técnicas de obtención de la muestra: 1) biopsia mediante aguja tipo Tru-Cut, Bart automática o Silvermann modificada por Franklin en forma transcutánea a ciegas o bajo control ecográfico, y 2) biopsia quirúrgica incisional del parénquima (37). Las muestras obtenidas se someten a las tinciones

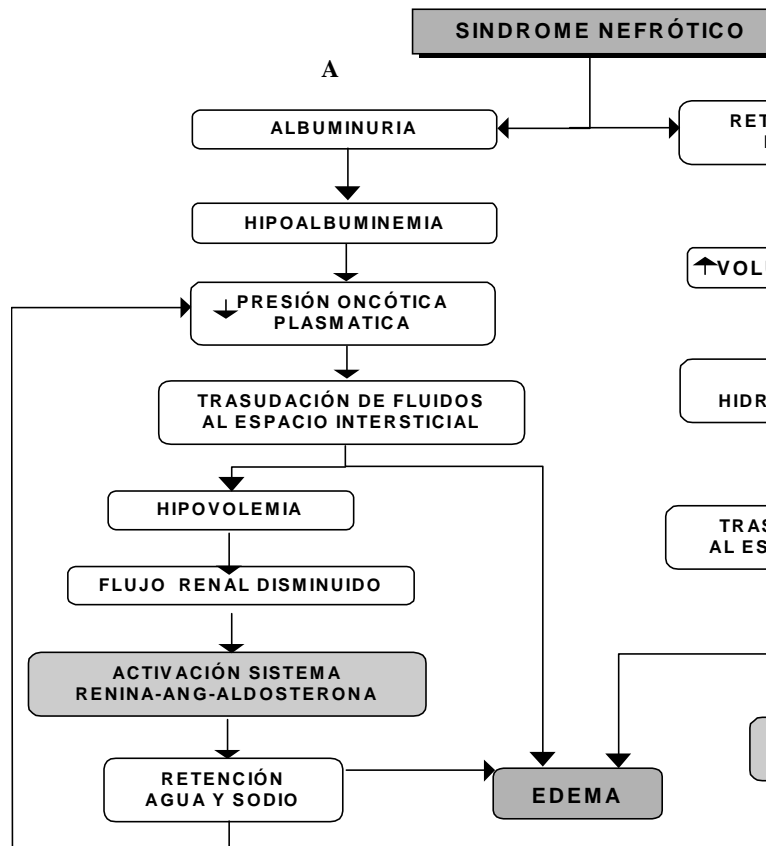


Gráfico I. Patogénesis de la formación de los edemas (adaptado de Alcázar y Ejido, 1997). A) Teoría clásica B) Teoría de la expansión del volumen.

Gráfico I. Pathogenesis of the edema (adapted from Alcazar and Ejido, 1997). A) Classic Theory B) Theory of the volumen expansion.

de rutina, a la tinción de Rojo Congo para descartar la amiloidosis y a inmunofluorescencia. Cuando se trata del depósito de inmunocomplejos circulantes, o exógenos fijos en los capilares glomerulares, el patrón de distribución de la fluorescencia es granuloso, discontinuo y generalmente se trata de depósitos mesangiales o subendoteliales. En cambio, si los anticuerpos son autólogos la fluorescencia será lineal, continua y difusa a lo largo de la MBG (7, 9, 10, 12, 16, 20, 37).

El reconocimiento del tipo de lesión glomerular es importante para establecer el pronóstico y en algunos casos el tratamiento. La clasificación veterinaria se basa en gran medida en muestras obtenidas de necropsia y evaluadas generalmente mediante microscopía óptica (7, 10).

Las glomerulopatías que se reconocen en los perros y en los gatos son las siguientes:

*Membranosa : se observa engrosamiento de la MBG y aumento de la matriz extracelular. Es la única forma histopatológica reconocida en los gatos y está asociada frecuentemente a infecciones virales (7, 9, 10, 12, 20, 34, 35, 37).

*Proliferativa : caracterizada por la proliferación de células glomerulares, debido a la alteración en la expresión de los genes reguladores de mitosis y apoptosis, e infiltración leucocitaria (7, 9, 10, 12, 13, 20, 24, 27, 34, 37).

*Membrano-proliferativa : es la más frecuente en caninos y constituye una combinación de las dos anteriores (7, 9, 10, 12, 20).

*Glomerulopatía de cambios mínimos : caracterizada por leve aumento de la celularidad y abundante proteinuria (7, 13, 37).

*Glomerulonefritis focal embólica (20).

*Glomeruloesclerosis (7, 10, 12, 20, 34).

*Misceláneas (7).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es variable. Los factores más importantes que influyen sobre él son: la intensidad de la disfunción al momento de la presentación (expresada como magnitud de la proteinuria y valor de la creatinina sérica), el tipo histológico, el grado de hipertensión sistémica, y la respuesta a la glucocorticoide terapia (3, 12, 16, 26).

Tratamiento de las glomerulonefropatías por inmunocomplejos

La identificación temprana de la enfermedad y del tipo de lesión histológica es fundamental para implementar la modalidad terapéutica correcta (6, 7). Los principios generales que se aplican al tratamiento tienen como objetivo

preservar la función renal y detener (o controlar) los procesos responsables por la progresión del daño. Las principales medidas terapéuticas son las siguientes: 1) identificar y corregir las enfermedades subyacentes, 2) modificar la función inmune, 3) controlar la hipercoagulabilidad, 4) brindar atención de sostén relativa a los edemas y a la hipertensión y 5) establecer pautas dietéticas adecuadas (2, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19, 26, 34).

1) *Identificar* la enfermedad de base es esencial para poder instituir el tratamiento etiológico; sin embargo, la eliminación de la fuente antigénica no siempre puede lograrse, como por ejemplo en la nefritis por Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Leucemia Felina u otras neoplasias. Cuando la causa primaria puede ser erradicada (piómetra, dirofilariasis, endocarditis, algunas neoplasias), luego de realizar el tratamiento médico o quirúrgico la inflamación glomerular activa resuelve y se detiene la progresión de la injuria (10, 12, 16, 26, 34). En algunas ocasiones estas medidas pueden no ser suficientes y se hacen necesarias otras modalidades terapéuticas (26, 34).

2) El tratamiento *inmunosupresor* consiste en la administración de glucocorticoides solos o en combinación con drogas citotóxicas o con la ciclosporina (5, 7, 12, 16, 26). Estos fármacos se administran con el objetivo de suprimir la respuesta inmune mediante mecanismos de acción diferentes. Los glucocorticoides (GCTC) bloquean la liberación de la IL-1 e inhiben la acción citotóxica de los LT efectores mediada por FNT e interferón, además de controlar la inflamación y modificar la actividad del complemento. La ciclosporina exhibe capacidad selectiva para inhibir la síntesis de interleuquinas 2 y 6 por parte del LT colaborador. La ciclofosfamida y la azatioprina, como así también los GCTC, bloquean la diferenciación y la proliferación de las poblaciones de LT efectores y de linfocitos B que sintetizan anticuerpos (16, 17, 26, 34).

El tratamiento utilizado en los perros consiste en administrar prednisona (Deltisona B®), en mañanas alternadas durante ocho semanas. Si se comprueba que existe remisión esta dosis debe reducirse durante ocho semanas; en cambio si no se lograra el descenso de la proteinuria y la elevación de las proteínas plasmáticas totales esperadas, se disminuye progresivamente la dosis hasta discontinuar el tratamiento en las cuatro semanas siguientes (10, 16, 26).

Los pacientes que no responden a la glucocorticoideoterapia pueden presentar una evolución más favorable si se adicionan agentes citotóxicos, como la ciclofosfamida

(Cicloblastina[®]), el clorambucilo (Leukerán[®]), la azatioprina (Imurán[®]) u otros agentes inmunosupresores como la ciclosporina (Sandimmun neoral[®]) (5, 7, 12, 16, 26).

Si bien la ciclosporina es de utilidad en medicina humana para reducir la dosis de GCTC en glomerulonefropatías que responden a esteroides (25), los pacientes veterinarios no habrían respondido favorablemente a este compuesto. Por otra parte, el efecto antiproteinúrico de la ciclosporina no se debería solamente a su acción inmunosupresora sino además a una notable y nociva reducción en la tasa de filtración glomerular (16, 17, 34).

La glomerulonefritis (GN) de cambios mínimos desarrolla muy buena respuesta a la administración de GCTC (10, 12, 34).

La nefropatía membranosa, en cambio, tiene pobre respuesta a los GCTC; por otra parte la combinación de estos últimos con azatioprina o ciclofosfamida no ofrece beneficios adicionales. El comportamiento biológico de esta GN es variable: en tanto generalmente sigue una progresión insidiosa e irreversible, en otros casos se ha demostrado su remisión espontánea (10, 16, 26). La remisión estaría explicada por un mecanismo de angiogénesis "de novo" mediada por distintos factores de crecimiento. La expansión de la matriz mesangial se resolvería por liberación de metaloproteinasas extracelulares (19).

Las GN proliferativa y membrano proliferativa son progresivas y raramente desarrollan remisión espontánea. El tratamiento inmunosupresor no ha brindado resultados concluyentes (10, 12, 16, 26).

La GN del LES ha respondido favorablemente a la administración de GCTC solos o combinados con ciclofosfamida (12, 16). Los inmunosupresores no están indicados para la glomeruloesclerosis (10).

El uso de inmunosupresores en los caninos ha dado resultados inciertos y se desconoce si sus beneficios, a veces transitorios, exceden los perjuicios que pueden ocasionar (5, 12, 16, 26, 34). La prednisolona se relaciona con el aumento de la permeabilidad glomerular para las proteínas y el enlentecimiento en la remoción de complejos desde el glomérulo (7, 16, 34).

En la mayoría de los gatos con glomerulonefritis el tratamiento con GCTC da buenos resultados (12, 34).

Es necesario monitorear rigurosamente diversos parámetros para identificar precozmente los posibles efectos colaterales generados por la medicación inmunosupresora; los GCTC producirían elevación de la uremia por efectos catabólicos (16, 26, 34). El tratamiento con la ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica estéril, especialmente en pacientes con acceso

restringido al agua de bebida o al sitio habitual de micción. Es importante la evaluación periódica del hemograma y del recuento plaquetario en los individuos que reciben citotóxicos (17).

La *inmunoestimulación* sería una alternativa terapéutica que posibilitaría el aumento en la formación de anticuerpos para potenciar la eliminación antigénica. Algunos autores consideran que no hay suficientes fundamentos que confirmen la existencia de hiperreactividad inmune en los pacientes con glomerulonefritis y postulan que algunos pacientes estarían inmunosuprimidos y requerirían de esta alternativa terapéutica. El levamisol (Meglum[®]) sería de utilidad en estos casos (19, 26, 34).

3) Las medidas que se imparten para el control de la *hipercoagulabilidad* tienen como propósito minimizar la coagulación y el depósito de fibrina intraglomerulares, procesos que contribuyen al desarrollo de la glomeruloesclerosis (26). La indicación para implementar la terapia anticoagulante de rutina en los gatos es incierta porque el tromboembolismo es raro en esta especie (16). Se sugiere que aquellos animales que presenten una importante reducción en sus valores de antitrombina III plasmática, iguales o menores al 70 % del valor normal, o de la fibrinogenemia superiores a 300 mg/dl debieran recibir tratamiento anticoagulante preventivo (5, 7, 12, 16, 34).

Se utilizan drogas anticoagulantes como la warfarina o la heparina con la finalidad de evitar la progresión de la lesión renal, y drogas antiagregantes, como la aspirina, la indometacina y el dipiridamol, que además tienen efecto antiproteinúrico (7, 10, 12, 16, 34).

El uso de la aspirina en dosis bajas inhibiría selectivamente la ciclo-oxigenasa plaquetaria sin impedir la síntesis de prostaciclina, un eicosanoide que contribuye a mantener el VFG normal por su efecto vasodilatador de la arteriola aferente. Su utilización se ha generalizado ya que no requiere vigilancia intensiva, si bien la creatinina plasmática y el NUS deben valorarse periódicamente (5, 16, 34).

La heparina sería poco efectiva en pacientes con niveles subnormales de antitrombina III, ya que requiere de este compuesto como cofactor (12, 16, 34).

Se describe el alto nivel de efectividad de la warfarina; sin embargo, su margen de seguridad es muy estrecho y requiere de monitorización rigurosa difícil de implementar en pacientes ambulatorios. Si el tiempo de protrombina es 50% mayor que el normal se interpreta que la dosis utilizada ha sido la correcta (16, 34).

Los inhibidores de la enzima tromboxano sintetasa, como el 1-benzilimidazol o el CGS 12970 (16, 22, 31, 34), los antagonistas del re-

ceptor de tromboxano (16, 32, 34) y los antagonistas del factor de agregación plaquetaria pueden ser una alternativa eficaz como protectores renales y antiproteínúricos, sin los efectos colaterales nocivos de la aspirina. Estos compuestos aún no se encuentran disponibles comercialmente (33, 34).

4) Para el tratamiento de los edemas las siguientes medidas terapéuticas deben ser implementadas en forma secuencial:

*Corregir la hipoalbuminemia mediante dietas hiperproteicas (7, 10) (ver "Consideraciones dietéticas").

*Restringir el sodio dietético (7, 10, 12, 16): la dosis diaria máxima recomendada es de 40 mg/kg (7), que equivale a una dieta con 0,1 % a 0,3 % de sodio en el extracto seco del alimento (12, 16) o de hasta 0,4% (7). La restricción debe ser gradual porque los pacientes con enfermedad renal no pueden regular rápidamente la excreción renal de solutos (12).

*Inducir natriuresis: el diurético de elección es la furosemida (Lasix®) (7,10,12,16,26). La hipocaliemia es una complicación potencial del tratamiento crónico con furosemida (7,10); sin embargo, este desequilibrio no se ha presentado en medicina veterinaria (10). Otros diuréticos que se prescriben, con resultados variables, son las tiazidas (Moducrem®) (7), el ácido etacrínico y la espironolactona (Aldactone®) (26). El tratamiento con diuréticos y la restricción salina dietética simultáneos pueden comprometer el volumen vascular normal y empeorar la azoemia, por consiguiente la hidratación debe ser evaluada periódicamente (7, 10, 16, 26).

*La remoción de los líquidos pleural o ascítico mediante toracocentesis o paracentesis será necesaria si provocan disnea. El drenaje de estos líquidos debe ser parcial para evitar remover gran cantidad de proteínas, agravar la hipoalbuminemia y, en consecuencia, la ascitis (16, 26).

*Con el objeto de restaurar el balance de albúmina se realizan transfusiones plasmáticas con resultados transitorios (16).

Aproximadamente el 80% de los perros con glomerulopatías es hipertenso (10, 12, 34). La falta de métodos exactos y accesibles para la medición de la presión es una de las razones por las que se minimiza la importancia de esta alteración (12). La medición por técnicas de ultrasonido Doppler parece ser la más conveniente. Los valores normales promedio son: 148 mm Hg para la presión sistólica y 87 mm Hg para la presión diastólica, medidos por punción directa en la arteria femoral (12).

La hipertensión se corrige en algunos pacientes solamente mediante restricción gradual de sodio (10,12,16) y en otros mediante la adición de diuréticos (10,12,16,34). Si estos tra-

tamientos no corrigen el problema entonces se administran vasodilatadores como beta-bloqueantes (16,19), inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina (inhibidores de la ECA) o bloqueantes de los canales de calcio (2,5,6,7,16,34).

Se ha intentado reducir la presión sistémica empleando β -bloqueantes (10) sin ningún cambio favorable en la presión capilar glomerular (34).

Los agentes antihipertensivos de elección son los inhibidores de la ECA (2, 5, 6, 7, 16, 34). Si bien Zoja postula que los efectos protectores de estos fármacos se deben solamente a la inhibición de la angiotensina II (36), otros autores sostienen que los inhibidores de la ECA podrían reducir la proteinuria (7, 8, 14, 16, 23, 28, 29) y prevenir la glomeruloesclerosis a través de otros efectos distintos de la reducción de la presión (7, 14, 16, 23, 29, 30). Entre ellos el mecanismo más importante sería el incremento en la selectividad de la barrera glomerular (7, 16) ya que se le ha atribuido a la angiotensina II algún papel en el aumento de la permeabilidad selectiva del glomérulo (16); estaría involucrada, además, en la regulación de la síntesis de la matriz extracelular mesangial y de la proliferación de las células glomerulares (27). A nivel experimental se postula que la proteinuria tendría un ciclo circadiano, produciéndose durante el día la máxima excreción coincidentemente con el pico de actividad antiproteínúrica de los inhibidores de la ECA. La relativa resistencia nocturna a la acción de estos compuestos sería una determinación de importancia para establecer regímenes posológicos alternativos futuros (8).

La elección preferencial de uno de estos inhibidores de la ECA sobre otros fármacos del mismo grupo no está avalada por estudios clínicos controlados (7). El enalapril (Lotrial®) es el único inhibidor de la ECA que ha sido probado en ensayos clínicos, aplicado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En principio se aconseja administrar una dosis pequeña e incrementarla hasta lograr la acción terapéutica deseada. El captoprilo (Capoten®) se cita como causa probable de glomerulopatía inducida por drogas (2).

Los inhibidores de la ECA en elevadas dosis pueden provocar proteinuria, glomerulonefropatías, hipotensión, astenia y síncope (16, 34).

Los bloqueantes de canales de calcio solos, o administrados en forma conjunta con los inhibidores de la ECA, tendrían un efecto beneficioso en el tratamiento de la hipertensión, en razón de reducir la respuesta a la angiotensina de las células de la corteza adrenal (6, 7, 29). Estos fármacos reducirían la proteinuria en for-

ma significativa (7, 23, 29); no obstante, su prescripción no se recomienda porque se estima que induciría glomeruloesclerosis (6, 7). Las dosis indicadas se hallan en la tabla 2.

5) Se ha visto que las dietas con elevada concentración proteica aumentarían la capacidad sintética proteica hepática y de manera concomitante la proteinuria. La reducción de la ingesta proteica tendría efectos opuestos. Los resultados netos de estos cambios no se conocen con certeza (7, 16, 34).

Acerca del manejo de la proteína en individuos azotémicos la mayoría de los autores consultados coinciden en sugerir su restricción para minimizar la producción de metabolitos nitrogenados tóxicos (5, 6, 7, 10, 16, 19, 26, 34). Estas dietas podrían ser suplementadas con aminoácidos esenciales y anabólicos para optimizar la conversión del nitrógeno a proteínas estructurales (10, 26).

En los pacientes sin evidencia de insuficiencia renal la restricción proteica es motivo de controversia. Quienes apoyan esta medida postulan que retrasaría la glomeruloesclerosis inducida por hipertensión (5, 6, 7, 10, 19). La hiperaminoacidemia post-prandial eleva la presión capilar glomerular en individuos sanos sin consecuencias clínicas. En individuos con enfermedad renal esta elevación sería perjudicial,

y la ingestión de dietas hipoproteicas evitaría la hiperaminoacidemia y restablecería la habilidad renal para auto-regular su presión (6,7). Además, la proteína dietética reducida y la administración de inhibidores de la ECA tendrían efecto aditivo en la reducción de la proteinuria (16).

Los valores sugeridos son de 2 a 3 g/kg de peso vivo de proteína bruta para los perros (dietas comerciales con 14% a 20% de proteína en materia seca), y de alrededor de 4 g/kg pv para los gatos (dietas comerciales con 28% a 32% de proteína en materia seca) (7).

Entre las consecuencias perjudiciales consecutivas a la restricción proteica se observan la reducción de la masa corporal magra y de la albuminemia, la caída del hematocrito, (más habitual en los gatos) y la inmunosupresión. La caída súbita de los valores de albúmina plasmática o la consunción son signos que indicarían la necesidad de elevar la cantidad y la calidad de las proteínas de la dieta (5, 6, 10).

Otros autores sugieren la necesidad de aumentar la concentración proteica en la ingesta para restablecer el balance positivo de albúmina, y controlar la proteinuria consecuente mediante la prescripción de inhibidores de la ECA (5,7,10).

Tabla 2. Dosis indicadas de los fármacos usados en el tratamiento de la glomerulonefritis (adaptado de Grauer y Di Bartola, 1997).

Table 2 . Dose of the drugs used to treat the glomerulonephritis (adapted from Grauer and Di Bartola, 1997).

Fármaco	Dosis para perros, vía oral
Aspirina	0,5 mg/kg p.v. cada 12-24 h
Azatioprina	2 mg/kg p.v. cada 24 h; luego 0,5 a 1 mg/kg cada 48 h
Ciclofosfamida	2,2 mg/kg p.v. cada 24 h durante tres días, suspender 4 días, repetir
Ciclosporina	15 mg/kg p.v. cada 24 h
Dipiridamol	4-10 mg/kg p.v. cada 24 h
Enalapril	0,1-0,5 mg/kg p.v.
Espironolactona	2-4 mg/kg p.v. cada
Furosemida	1- 6 mg/kg p.v. cada 8 h
Levamisol	0,5 - 2 mg/kg p.v. cada 48 h
Prednisona	1,5 - 2 mg/kg p.v. en días alternados

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EXPERIMENTALES

Las medidas terapéuticas descriptas en este apartado se encuentran en etapa experimental o bien, siendo utilizadas actualmente en pacientes humanos, no han sido probadas aún en animales domésticos.

La suplementación con ácidos grasos omega-3 (eicopentanoico y docosahexanoico-Derm Caps[®]) reduciría la formación de las IL-1 y 2, la proteinuria, la formación de TX y la trigliceridemia (6, 11, 16). Por el contrario, la administración de estos compuestos no ha corregido la hiperlipoproteinemia (21).

Se ha intentado bloquear la función de los linfocitos T o la interacción T-B mediante antagonistas de los receptores de IL-1, de IL-2 o mediante anticuerpos anti IL-1-β, obteniéndose como resultado la reducción de la proteinuria (19).

Los anticuerpos anti-selectinas reducirían la infiltración tisular leucocitaria (19).

El compuesto WEB 2170, antagonista del receptor de PAF ha sido efectivo en la preservación de la función renal (19).

Los inhibidores de sustancias oxidantes reducirían la lesión hística (19,27).

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de la endotelina I (vasoactivo y estimulante de la proliferación de las células mesangiales) han postergado la glomeruloesclerosis (19).

En el tratamiento de la hiperlipemia de los humanos se han utilizado fibratos como el gemfibrozil (Lopid[®]) y resinas fijadoras de ácidos grasos, como el colestipol (Colestid[®]) que han resultado efectivos para reducir la concentración de triglicéridos y en menor medida la del colesterol. Otras drogas que consiguen importantes reducciones del colesterol (del orden del 25% al 45%) son los inhibidores de la hidroximetil-glutaril-Co-A reductasa, como la lovastatina (Mevacor[®]) (2, 4).

SEGUIMIENTO

La evaluación periódica de la evolución del paciente es de fundamental importancia para estimar la respuesta al tratamiento y discontinuarlo o modificarlo en caso de detectar efectos colaterales perjudiciales. Las modificaciones diarias en los parámetros de importancia no deben ser interpretados como evidencia de respuesta al tratamiento; en cambio, la variación en las mediciones de tres días consecutivos puede determinar la modificación de los

regímenes de dosificación de las drogas o, eventualmente, la continuidad del tratamiento vigente. Los principales parámetros que deben ser medidos periódicamente son: la excreción proteica urinaria diaria, la relación proteína urinaria/creatinina (dos mediciones separadas por dos días), la concentración de albúmina y creatinina séricas, y el nitrógeno ureico sérico (7, 10, 16, 26, 34).

CONCLUSIONES

Se deberá en todos los casos identificar la enfermedad que origina la respuesta inmune, ya que mediante su resolución la glomerulopatía tiende a revertir.

Es importante enfatizar la trascendencia de realizar el diagnóstico histopatológico previo a la planificación del tratamiento, debido a que a partir de la clasificación morfológica de la glomerulopatía surgen no solo las distintas alternativas terapéuticas sino además diferentes pronósticos.

Tradicionalmente se ha indicado la inmunosupresión como pilar del tratamiento de ciertas glomerulopatías por inmunocomplejos. En la actualidad existe controversia acerca del estado exacerbado o deprimido del sistema inmune, por tal motivo ciertos autores proponen la inmunoestimulación como alternativa de la clásica terapia con glucocorticoides.

Con respecto al tratamiento de la hipercoagulabilidad y de la hipertensión se resalta la importancia del reconocimiento de estos problemas en el paciente, en cuyo caso será pertinente indicar su corrección médica. Es de destacar que no se propone su tratamiento como parte de un protocolo de rutina para todos los casos.

Si bien la mayoría de los autores consultados coincide en la necesidad de restringir la ingesta proteica, otros se encuentran en desacuerdo ya que postulan la necesidad de aumentar la ingesta proteica para corregir la hipoproteinemia. Argumentan además el riesgo de pérdida ponderal que puede resultar de las dietas hipoproteicas.

Las alternativas terapéuticas que están en período experimental son numerosas. A manera de ejemplo se cita la suplementación con ácidos grasos omega-3, cuya administración ha logrado reducir la formación de IL-1 y la proteinuria. Si bien no han sido probadas en animales domésticos resultan propuestas promisorias para el futuro tratamiento de la entidad descripta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*, Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana (España), 1995; p.445.
- 2- Alcazar R, Egido J. Síndrome nefrótico: fisiopatología y tratamiento general. En: Avendaño, L. H. *Nefrología Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid (España), 19477; p. 245-254.
- 3- Brahm M, Brammer M, Balslov JT, Brun C, Jorgensen HE, Gerstoft J, Lorenzen I., Thomsen A. Prognosis in glomerulonephritis. III. A longitudinal analysis of changes in serum creatinine and proteinuria during the course of disease: effect of immunosuppressive treatment. Report from Copenhagen Study Group of Renal Diseases. *Rev J Int. Med* 1992; 231: 339-347.
- 4- Brown MS, Goldstein J. Agentes Usados en el Tratamiento de las Hiperlipoproteinemias. En: Goodman Gilman, A y col, *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, ed. 8. Ed. Médica Panamericana. México D.F. (México), 1991; p. 851-872.
- 5- Brown SA. Afecciones urogenitales. En: Lorenz, M. D. ; Cornelius, L. M. y Ferguson, D. C. *Manual de terapéutica en Animales Pequeños*. Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1993; p.255-282.
- 6- Brown SA, Crowell WA, Brown CA, Barsanti JA, Finco DR. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease, *Rev Vet J* 1997; 154: 93-109.
- 7- Brown SA. Primary Diseases of Glomeruli. En: Osborne, C. A. y Finco, D. R. *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Ed. Williams & Wilkins. Baltimore (USA), 1995; p.368-385.
- 8- Buter H, Hemmeler MH, Van Paassen P, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Is the antiproteinuric response to inhibition of the renin-angiotensin system less effective during the night ?. *Rev Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2: 53-56.
- 9- Confer AW, Panciera RJ. 1990. Sistema Urinario. En: Thomson, R. G. *Patología Veterinaria Especial*, Ed. Manole Ltda. São Paulo (Brasil), 1990; p. 510-512.
- 10- Cowgill LD. Enfermedades del riñón. En: Ettinger, S. J.(ed.) *Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del Perro y el Gato*. Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1990; p. 1702-1717.
- 11- De Caterina R, Caprioli R, Giannesi D, Sicari R, Galli C, Lazznerini G, Bernini W, Carr L, Rindi P. n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Rev Kid Int* 1993; 44: 843-850.
- 12- Di Bartola SP, Chew DJ. Glomerular disease in the dog and cat. En: Kirk, R.(ed.) *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice IX*. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia (USA), 1986; p. 1132-1138.
- 13- Egido J, Alcázar R. Clasificación de las enfermedades glomerulares. En: Avendaño, L. H. *Nefrología Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid (España), 1997; p.242-244.
- 14- Fabbri A, Cocchi R, Degli Esposti E, Lucatello A, Sturani A, Tampieri G, Fusaroli M. Antiproteinuric Effect of Angiotension-Converting-Enzyme Inhibitors in Patients with Primary Glomerular Disease and Normal Renal Function. *Rev Nep Dial Trans*, 1990; 5: 81-83.
- 15- Frenier SL, Dhein CR. Diagnóstico y Tratamiento de la Falla Renal Aguda. En: August, J. R. *Consultas en Medicina Interna Felina*. Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1993; p. 300-309.
- 16- Grauer GF, Di Bartola SP. Glomerulopatía. En: Ettinger, S. J. y Feldman, E. C.(eds.) *Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del Perro y el Gato*. Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1997; p. 2125-2140.
- 17- Handschumacher RE. Fármacos Usados Para Producir Inmunosupresión. En: Goodman Gilman, A y col *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Médica Panamericana. México D.F. (México), 1991; p.1224-1235.
- 18- Janeway CA, Travers P. *Hipersensitivity Diseases. En Immuno Biology. The Immune System in Health and Disease*. Ed. Garland Publishing Inc, 1997; p. 11:17- 11:21.
- 19- Johnson RJ. Role of Cytokines and Growth Factors in Glomerulonephritis: a Chance for Future Therapeutic Intervention. *Rev Nep* 1996; 173: 506-514.
- 20- Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology*. Ed. Williams & Wilkins. Baltimore (USA), 1997; 1116-1125.
- 21- Lenzi S, Capriolo R, Rindi P, Lazznerini G, Bernini W, Pardini E, Lucchetti A, Galli C, Carr L, De Caterina R. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Chronic Glomerular Diseases. *Rev Nep* 1996; 72: 383-390.
- 22- Longhofer SL, Johnson H, Culham C, Schultz K, Grauer GF. Effects of a specific thromboxane synthetase inhibitor on thromboxane generation and excretion in healthy dogs. *Rev Am J Vet Res* 1990; 51: 1746-1750.
- 23- Maki D, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Rev Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080.
- 24- Mampaso F. Bases morfológicas de la lesión glomerular. En: Avendaño, L. H. *Nefrología Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid (España), 1997; p. 237-241.
- 25- Mowry JA, Mc Carthy ET. Cyclosporine in Glomerular Disease. *Rev Seminars in Nephrology*, 1996; 16: 548-554.
- 26- Osborne CA, Jeraj K. Glomerulonephropathy and the Nephrotic Syndrome. En: Kirk, R. (ed). *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice VII*. Ed.W. B. Saunders Co. Philadelphia (USA), 1980; p. 1053-1062.
- 27- Ortiz A, Egido J. Etiopatogenia de las enfermedades glomerulares. En: Avendaño, L. H. *Nefrología Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Madrid (España), 1997; p.228-236.
- 28- Perico N, Amuchástegui SC, Colosio V, Senzogni G, Bertani T, Remuzzi G . Evidence that an angiotensin-converting enzyme inhibitor has a different

- effect on glomerular injury according to the different phase of the disease at which the treatment is started. *Rev J Am Soc Nephrol*, 1994; 5: 1139-1146.
- 29- Ritz E, Orth SR, Strzelczyk P. Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and their combination in the treatment of glomerular disease. *Rev Journal of Hipertension* 1997; 15: suppl. 2, S21-S26, 1997.
- 30- Remuzzi A, Imberti O, Puntorieri S, Malanchini B, Macconi D, Magrini L, Bertani T, Remuzzi G. Dissociation between antiproteinuric and antihypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in rats. *Rev Am J Physiol*, 1994; 267: 6 Pt 2 1034-1044.
- 31- Salvati P, Ferti C, Ferrario RG, Lamberti E, Duzzi L, Bianchi G, Remuzzi G, Perico N, Benigni A, Braidotti P. Role of enhanced glomerular synthesis of thromboxane A2 in progressive kidney disease. *Rev Kid Int* 1990; 38:3, 447-458.
- 32- Spurney RF, Fan PY, Ruiz P, Sanfilippo E, Pisetsky DS, Coffman TM. 1992. Thromboxane receptor blockade reduces renal injury in murine lupus nephritis. *Rev Kid Int*, 1992; 41:4, 973-982.
- 33- Stahl RA, Thaiss F, Oberle G, Brecht HM, Schoeppe W, Wenzel U, Helmchen UM. The platelet activating factor receptor antagonist WEB 2170 improves glomerular hemodynamics and morphology in a proliferative model of mesangial cell injury. *Rev J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1, 37-44.
- 34- Vaden SL, Grauer GF. Tratamiento Médico de la Glomerulonefritis Canina. En: Kirk, R. y Bonagura (eds.), *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales XI*. Ed. Interamericana -McGraw-Hill. (USA), 1994; p. 955-959.
- 35- Werner LL, Gorman NT. Alteraciones Inmunomediadas en los Gatos. En: August, J. y Loar, A. S. *Avances en Medicina Felina Parte I. Clínicas Veterinarias de Norteamérica. Práctica en Pequeños Animales*. Ed. Intermédica. Buenos Aires (Argentina), 1988; p. 114-122.
- 36- Zoja C, Donadelli R, Corna D, Testa D, Facchinetti D, Maffi R, Luzzana E, Colosio V, Bertani T, Remuzzi G. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II : evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Rev Am J Kidney Dis* 1997; 29: 2, 254-64.
- 37- Zollinger HU, Mihatsch MJ. Clinical and Procedural Aspects. En: *Renal Pathology in Biopsy. Light, Electron and Immunofluorescent Microscopy and Clinical Aspects*. Ed. Springer Verlag. Heidelberg (Alemania), 1978; p. 1-4; p.155-165; p. 177-187.