



**Somos calidad,
somos USC**

**SDMA y biomarcadores emergentes en enfermedad renal crónica en perros y
gatos: Revisión sistemática**

Autor

Sebastian Jimenez Lozano

Medico Veterinario

Directora

Karen Melissa Cardona Tobar

Grupo de Investigación

ECOBIO Ecología y Conservación de la Biodiversidad

Línea de Investigación

Medicina de la conservación animal

Facultad de Ciencias Básicas

Medicina Veterinaria

Universidad Santiago de Cali

Santiago de Cali - Colombia

2025

IMPACTOS

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Optimización del diagnóstico temprano de la ERC mediante biomarcadores emergentes (SDMA, cistatina C y NGAL), lo que permite instaurar intervenciones nefroprotectoras en estadios iniciales y reducir costos asociados a tratamientos tardíos, hospitalizaciones prolongadas y terapias de alto costo.	Propietarios de mascotas, clínicas veterinarias, sistemas de salud animal.
Científico	Promoción del uso de tecnologías diagnósticas modernas y pruebas de laboratorio avanzadas, incluyendo biomarcadores séricos y urinarios, como apoyo a la medicina veterinaria de precisión.	Investigadores, estudiantes de medicina veterinaria, docentes universitarios.

SDMA Y BIOMARCADORES EMERGENTES EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PERROS Y GATOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Sebastián Jiménez lozano¹ (sebastian.jimenez04@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación ECOBIO, Programa de Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en perros y gatos, con especial incidencia en animales geriátricos, donde la prevalencia puede alcanzar hasta el 30-40% en felinos mayores de 15 años. El diagnóstico temprano constituye un factor determinante para mejorar el pronóstico clínico; sin embargo, los biomarcadores tradicionalmente utilizados, como la creatinina sérica y la urea, presentan limitaciones significativas en cuanto a su sensibilidad durante las fases iniciales de la enfermedad, requiriendo pérdidas de función renal del 65-75% antes de mostrar elevaciones diagnósticas. Esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar la evidencia científica reciente sobre el uso de biomarcadores emergentes en el diagnóstico, monitoreo y pronóstico de la ERC en pequeños animales.

Entre los biomarcadores emergentes evaluados, la dimetilarginina simétrica (SDMA) ha demostrado una mayor sensibilidad que la creatinina para detectar la disfunción renal en etapas tempranas, identificando pérdidas de la tasa de filtración glomerular (TFG) del 25-40%, lo que representa una ventana diagnóstica de hasta 17 meses en gatos con ERC natural. De manera similar, la cistatina C (CysC), tanto en su forma plasmática como urinaria, ha mostrado una capacidad diagnóstica superior, con sensibilidades reportadas entre el 79.7% y el 98.4% según diversos estudios, y especificidades que alcanzan el 100% en algunas investigaciones. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se ha posicionado como un biomarcador prometedor para la detección de daño tubular renal, permitiendo identificar lesiones renales antes de la aparición de signos clínicos evidentes y mostrando utilidad tanto en su forma plasmática como urinaria.

La combinación de biomarcadores plasmáticos y urinarios se perfila como una estrategia más efectiva para la detección y seguimiento de la ERC, al ofrecer una visión integral de la función renal que abarca tanto la filtración glomerular como la integridad tubular. Sin embargo, se requiere estandarizar las técnicas de medición y realizar investigaciones adicionales que validen su aplicabilidad en diferentes contextos clínicos veterinarios. Los

factores extrarrenales como comorbilidades, inflamación sistémica y uso de medicamentos pueden influir en la interpretación de estos biomarcadores, lo que subraya la necesidad de una evaluación clínica integral.

En conclusión, los biomarcadores emergentes, especialmente la SDMA y la cistatina C, representan herramientas prometedoras para complementar las pruebas tradicionales en el diagnóstico precoz y monitoreo de la enfermedad renal crónica en perros y gatos, contribuyendo a mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes mediante la implementación temprana de intervenciones nefroprotectoras.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, SDMA, cistatina C, NGAL, perros, gatos, biomarcadores emergentes, diagnóstico temprano, tasa de filtración glomerular, IRIS.

ABSTRACT

SDMA AND EMERGING BIOMARKERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN DOGS AND CATS: A SYSTEMATIC REVIEW

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading causes of morbidity and mortality in dogs and cats, particularly among geriatric animals, where prevalence can reach up to 30-40% in cats older than 15 years. Early diagnosis is crucial to improve prognosis, yet traditional biomarkers such as creatinine and urea lack sensitivity in the initial stages of the disease, requiring 65-75% loss of renal function before showing diagnostic elevations. This systematic review aims to analyze current scientific evidence on the use of emerging biomarkers for the diagnosis, monitoring, and prognosis of CKD in small animals.

Findings indicate that symmetric dimethylarginine (SDMA) shows greater sensitivity than creatinine in detecting early renal dysfunction, identifying glomerular filtration rate (GFR) losses of 25-40%, which represents a diagnostic window of up to 17 months in cats with naturally occurring CKD. Similarly, cystatin C (CysC), in both plasma and urinary forms, has demonstrated superior diagnostic capability, with reported sensitivities between 79.7% and 98.4%, and specificities reaching 100% in some studies. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has emerged as a promising biomarker for detecting tubular renal damage, allowing identification of renal lesions before clinical signs become evident. The combined use of plasma and urinary biomarkers appears to be a more effective strategy for detecting and monitoring CKD, as it provides a more comprehensive assessment of renal function encompassing both glomerular filtration and tubular integrity. Nevertheless, further research is needed to standardize measurement techniques and validate their applicability in diverse veterinary clinical contexts. Extrarenal factors such as comorbidities, systemic

inflammation, and medication use may influence biomarker interpretation, underscoring the need for comprehensive clinical evaluation.

In conclusion, emerging biomarkers, particularly SDMA and cystatin C, represent promising tools to complement traditional assays in the early diagnosis and monitoring of chronic kidney disease in dogs and cats, contributing to improved quality of life and patient prognosis through early implementation of nephroprotective interventions.

Keywords: chronic kidney disease, SDMA, cystatin C, NGAL, dogs, cats, emerging biomarkers, early diagnosis, glomerular filtration rate, IRIS..

HIGHLIGHTS

- Los biomarcadores emergentes como el SDMA y la cistatina C (CysC) muestran una mayor sensibilidad que la creatinina sérica para la detección temprana de daño renal en perros y gatos con enfermedad renal crónica (ERC).
- La revisión sistemática destacó la variabilidad en la efectividad de los biomarcadores, siendo algunos más confiables dependiendo de las condiciones clínicas específicas de los animales, como la presencia de comorbilidades.
- A pesar de los resultados prometedores, se necesita más investigación para estandarizar las técnicas de medición de los biomarcadores y evaluar su aplicabilidad en diversos contextos clínicos, asegurando su uso generalizado en la práctica veterinaria.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONTEXTO Y RELEVANCIA DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una de las patologías más prevalentes y clínicamente significativas en la medicina de pequeños animales, afectando de manera considerable a perros y gatos en todo el mundo. Esta condición, caracterizada por una pérdida progresiva e irreversible de la función renal que persiste durante al menos tres meses, representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estas especies,

especialmente en poblaciones geriátricas (Polzin & Cowgill, 2016). La importancia de esta enfermedad radica no solo en su alta prevalencia, sino también en el impacto devastador que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes y el vínculo humano-animal.

Los riñones desempeñan funciones vitales en el organismo que van más allá de la simple excreción de productos de desecho metabólico. Estos órganos son responsables de la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, el mantenimiento del equilibrio ácido-base, la producción de hormonas como la eritropoyetina y la forma activa de la vitamina D (calcitriol), así como la regulación de la presión arterial mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Polzin, 2013). La pérdida progresiva de estas funciones en el contexto de la ERC conduce a una cascada de alteraciones sistémicas que comprometen significativamente la calidad de vida y supervivencia de los pacientes afectados, incluyendo anemia no regenerativa, hiperparatiroidismo secundario renal, acidosis metabólica y síndrome urémico.

Desde una perspectiva epidemiológica, los estudios poblacionales han documentado una prevalencia variable de la ERC dependiendo de la metodología empleada y la población estudiada. En felinos, la prevalencia general oscila entre el 1.6% y el 20%, aunque estas cifras aumentan dramáticamente en gatos mayores de 15 años, donde pueden alcanzar hasta el 30-40% (Boyd et al., 2008). En la población canina, la prevalencia se estima entre el 0.5% y el 7%, con un incremento significativo en perros de edad avanzada y ciertas razas predispuestas como el Cocker Spaniel, Bull Terrier, Cavalier King Charles Spaniel y Shar-Pei (O'Neill et al., 2013; Rudinsky et al., 2018).

El impacto económico y emocional de la ERC en la práctica veterinaria es sustancial. Los propietarios de mascotas afectadas enfrentan costos considerables asociados con el diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad, que pueden incluir análisis de laboratorio frecuentes, medicamentos, dietas terapéuticas especializadas y, en algunos casos, terapias de reemplazo renal como la hemodiálisis. Paralelamente, los veterinarios clínicos deben navegar decisiones terapéuticas complejas en un contexto de opciones de tratamiento limitadas para la enfermedad avanzada (Kuwahara et al., 2006). Esta realidad subraya la importancia crítica del diagnóstico temprano, que permite la implementación de intervenciones nefroprotectoras antes de que se produzca un daño renal irreversible extenso.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC se caracteriza por la pérdida progresiva de nefronas funcionales, las unidades estructurales y funcionales del riñón. Cada nefrona está compuesta por un glomérulo, donde se produce la filtración de la sangre, y un sistema tubular responsable de la reabsorción selectiva de sustancias útiles y la secreción de productos de desecho. Los riñones de un perro

adulto contienen aproximadamente 400,000 nefronas por riñón, mientras que los gatos poseen alrededor de 200,000, y la destrucción de estas unidades, independientemente de la causa primaria, desencadena una serie de respuestas adaptativas que, paradójicamente, contribuyen a la progresión de la enfermedad (Polzin, 2013).

Cuando una proporción significativa de nefronas se pierde, las nefronas remanentes experimentan hipertrofia compensatoria e hiperfiltración glomerular. Este mecanismo adaptativo permite mantener temporalmente la función renal global, pero genera un estrés hemodinámico sostenido sobre los glomérulos restantes que eventualmente conduce a esclerosis glomerular y pérdida adicional de nefronas. Este ciclo de maladaptación, conocido como la teoría de la hiperfiltración de Brenner, explica la naturaleza progresiva de la ERC y fundamenta la importancia de intervenciones terapéuticas tempranas dirigidas a reducir la presión intraglomerular mediante inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Dunaevich et al., 2020).

La proteinuria constituye tanto una consecuencia como un factor promotor de la progresión de la ERC. La filtración excesiva de proteínas a través de glomérulos dañados sobrecarga la capacidad de reabsorción tubular, provocando daño tubulointersticial mediante la activación de vías inflamatorias y profibróticas. Las proteínas filtradas, particularmente la albúmina, son reabsorbidas por las células del túbulo proximal mediante endocitosis mediada por receptores, un proceso que cuando se satura genera estrés del retículo endoplásmico, producción de citocinas proinflamatorias y transformación de células epiteliales tubulares en miofibroblastos. Estudios longitudinales en perros y gatos han demostrado consistentemente que la magnitud de la proteinuria se correlaciona con la velocidad de progresión de la enfermedad y constituye un factor pronóstico independiente de supervivencia (Vaden & Elliott, 2016; Syme et al., 2006; Jacob et al., 2005).

Las manifestaciones clínicas de la ERC son consecuencia directa de la pérdida de las funciones renales y la acumulación de toxinas urémicas. El síndrome urémico engloba un conjunto de alteraciones metabólicas, endocrinas y sistémicas que incluyen anemia no regenerativa por déficit de eritropoyetina, hiperparatiroidismo secundario renal con alteraciones del metabolismo mineral óseo, acidosis metabólica, hipertensión sistémica, alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y úlceras, y deterioro neurológico. La aparición y severidad de estos signos clínicos están directamente relacionadas con el estadio de la enfermedad según la clasificación IRIS (International Renal Interest Society) y constituyen factores determinantes del pronóstico (Polzin & Cowgill, 2016).

1.3. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN IRIS: MARCO DE REFERENCIA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ERC

La International Renal Interest Society (IRIS) ha establecido un sistema de estadificación ampliamente reconocido que permite clasificar la gravedad de la enfermedad renal crónica (ERC) en perros y gatos. Este modelo favorece la comunicación entre profesionales, la estandarización de los protocolos terapéuticos y la comparación de resultados entre investigaciones clínicas. Además, se actualiza de forma periódica para integrar los avances científicos más recientes, consolidándose como un referente esencial para la evaluación y el manejo de pacientes con ERC en medicina veterinaria.

La clasificación IRIS se fundamenta principalmente en los niveles de creatinina sérica y, desde 2015, incorpora también la medición de SDMA como criterio complementario. Define cuatro estadios principales: el Estadio 1 (no azotémico) incluye animales con creatinina inferior a 1,4 mg/dL en perros y 1,6 mg/dL en gatos, pero con signos de daño renal como proteinuria persistente, alteraciones en la capacidad de concentración urinaria o cambios estructurales renales; el Estadio 2 (azotemia leve) corresponde a valores de creatinina entre 1,4-2,8 mg/dL en perros y 1,6-2,8 mg/dL en gatos; el Estadio 3 (azotemia moderada) abarca concentraciones de 2,9-5,0 mg/dL en ambas especies; y el Estadio 4 (azotemia severa) incluye valores superiores a 5,0 mg/dL.

Además de la clasificación principal, el sistema contempla una subestadificación basada en la proteinuria y la presión arterial. La proteinuria se evalúa mediante la relación proteína/creatinina urinaria (UPC) y se categoriza como no proteinúrica (UPC <0,2 en perros y gatos), proteinuria límite (0,2-0,5 en perros y 0,2-0,4 en gatos) y proteinúrica (UPC >0,5 en perros y >0,4 en gatos). Por su parte, la presión arterial sistólica permite clasificar a los pacientes en normotensos, prehipertensos, hipertensos o con hipertensión severa. Esta subclasificación resulta clínicamente relevante, ya que tanto la proteinuria como la hipertensión constituyen factores independientes de progresión de la enfermedad y requieren abordajes terapéuticos específicos.

La inclusión del SDMA en las recomendaciones IRIS desde 2015 ha mejorado la detección precoz de la ERC. De acuerdo con las guías actuales, valores persistentemente superiores a 14 µg/dL, incluso con creatinina dentro de rangos normales, sugieren disminución de la función renal y pueden respaldar la clasificación en Estadio 1. Asimismo, en pacientes con creatinina baja dentro de un estadio determinado, un SDMA elevado puede indicar subestadificación secundaria a pérdida de masa muscular, lo que tiene implicancias relevantes para el pronóstico y la toma de decisiones clínicas.

1.4. LIMITACIONES DE LOS BIOMARCADORES TRADICIONALES

La evaluación de la función renal en la práctica clínica veterinaria se ha basado históricamente en la determinación de la concentración sérica de creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN). Estos biomarcadores, aunque ampliamente disponibles y

económicos, presentan limitaciones significativas que comprometen su utilidad para el diagnóstico temprano de la enfermedad renal. La dependencia exclusiva de estos marcadores ha resultado en el diagnóstico tardío de numerosos pacientes, cuando la enfermedad ya ha progresado a estadios avanzados con opciones terapéuticas limitadas (Kim et al., 2024).

La creatinina sérica es un producto del metabolismo de la creatina muscular que se filtra libremente a través del glomérulo sin reabsorción ni secreción tubular significativa en la mayoría de las especies. Esta característica la convierte teóricamente en un marcador ideal de la tasa de filtración glomerular (TFG). Sin embargo, la relación entre la creatinina sérica y la TFG no es lineal sino hiperbólica, lo que significa que reducciones sustanciales de la TFG pueden ocurrir con cambios mínimos en la concentración de creatinina cuando la función renal está relativamente preservada (Nabity et al., 2015).

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la creatinina sérica no supera consistentemente el límite superior del rango de referencia hasta que se ha perdido entre el 65% y el 75% de la función renal (Nabity et al., 2015). Esta característica implica que un paciente puede mantener concentraciones de creatinina dentro de los valores normales mientras ha perdido hasta tres cuartas partes de su capacidad funcional renal, un fenómeno que ha sido denominado período de enfermedad renal oculta o subclínica. Durante esta fase, la enfermedad progresa silenciosamente sin que el clínico tenga herramientas diagnósticas sensibles para detectarla.

Además de las limitaciones inherentes a su cinética, la creatinina sérica está influenciada por múltiples factores extrarrenales que pueden dificultar su interpretación clínica. La masa muscular constituye el determinante más importante de la producción endógena de creatinina; por lo tanto, animales geriátricos, caquéuticos o de razas pequeñas pueden presentar concentraciones de creatinina falsamente normales a pesar de una función renal comprometida. Por el contrario, animales jóvenes, musculosos o de razas grandes como el Greyhound pueden exhibir valores elevados de creatinina sin que esto refleje necesariamente disfunción renal (Relford et al., 2016).

El estado de hidratación del paciente también influye significativamente en las concentraciones de creatinina sérica. La deshidratación produce hemoconcentración y puede elevar artificialmente los niveles de creatinina, mientras que la sobrehidratación puede diluir la concentración del biomarcador. La ingesta reciente de carne cocida puede elevar transitoriamente la creatinina, y ciertos medicamentos como la cimetidina y el trimetoprim pueden interferir con la secreción tubular de creatinina. Esta variabilidad preanalítica subraya la importancia de interpretar los resultados de creatinina en el contexto clínico completo del paciente y de realizar determinaciones seriadas para evaluar tendencias más que valores aislados (Kovarikova, 2015).

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) o urea sérica presenta limitaciones aún más pronunciadas como marcador de función renal. La urea es el principal producto final del metabolismo proteico en mamíferos y, aunque se excreta predominantemente por vía renal, sus concentraciones están influenciadas por numerosos factores extrarrenales. El contenido proteico de la dieta puede aumentar significativamente los niveles de urea, al igual que estados catabólicos como fiebre, infección, traumatismo o uso de corticosteroides. La presencia de hemorragia gastrointestinal eleva la urea debido a la absorción intestinal de proteínas sanguíneas, y la función hepática alterada puede reducir la síntesis de urea. Estas múltiples interferencias limitan considerablemente la utilidad de la urea como marcador específico de función renal (Kovarikova, 2015).

1.5. BIOMARCADORES EMERGENTES: UNA NUEVA PERSPECTIVA DIAGNÓSTICA

Las limitaciones de los biomarcadores convencionales han impulsado la búsqueda de nuevos marcadores que permitan una evaluación más temprana y precisa de la función renal. Los biomarcadores emergentes pueden clasificarse según el aspecto de la función renal que evalúan: marcadores de filtración glomerular (SDMA, cistatina C), marcadores de daño tubular (NGAL, KIM-1, NAG) y marcadores de fibrosis e inflamación renal (TGF- β , MCP-1). La comprensión de estas categorías es fundamental para seleccionar e interpretar adecuadamente las pruebas diagnósticas en el contexto clínico (Hokamp & Nabity, 2016).

La dimetilarginina simétrica (SDMA) ha emergido como el biomarcador de filtración glomerular más prometedor en medicina veterinaria. Este compuesto es un derivado metilado del aminoácido arginina que se genera durante la degradación de proteínas intracelulares mediante la acción de las enzimas protein-arginina metiltransferasas (PRMTs). A diferencia de la creatinina, la SDMA se excreta casi exclusivamente por vía renal sin metabolismo significativo ni influencia de la masa muscular, lo que la convierte en un marcador más específico y sensible de la TFG. La SDMA no se ve afectada por la dieta, el ejercicio ni la mayoría de las condiciones que alteran la masa muscular (Relford et al., 2016).

Estudios longitudinales en gatos con ERC de origen natural han demostrado que las concentraciones de SDMA se elevan por encima de los valores de referencia una media de 17 meses antes que la creatinina sérica (Hall et al., 2014). En modelos caninos de enfermedad renal inducida, la SDMA mostró aumentos significativos cuando la TFG había disminuido entre un 25% y un 40%, un umbral considerablemente menor que el requerido para la elevación de la creatinina. Estos hallazgos han llevado a la incorporación de la SDMA en las guías de estadificación de la International Renal Interest Society (IRIS) desde 2015, validando su utilidad clínica como herramienta complementaria para el diagnóstico y estadificación de la ERC (Nabity et al., 2015).

La cistatina C (CysC) representa otro biomarcador de filtración glomerular con potencial diagnóstico significativo. Esta proteína inhibidora de cisteín-proteasas de bajo peso molecular (13 kDa) es producida a tasa constante por todas las células nucleadas del organismo, se filtra libremente a través del glomérulo y es completamente reabsorbida y catabolizada por las células tubulares proximales. Estas características farmacocinéticas la posicionan como un marcador teóricamente superior a la creatinina, particularmente en poblaciones donde la masa muscular está alterada. La cistatina C puede determinarse tanto en plasma como en orina, y su forma urinaria (cuando está elevada) indica daño tubular proximal (Ruiz et al., 2023).

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) difiere de los biomarcadores anteriores en que refleja daño tubular más que función glomerular. Esta proteína de 25 kDa perteneciente a la familia de las lipocalinas es expresada mínimamente en condiciones fisiológicas pero se sobreexpresa dramáticamente en las células tubulares renales en respuesta a diversos estímulos lesivos incluyendo isquemia, nefrotoxinas e inflamación. La NGAL puede detectarse tanto en plasma como en orina, y estudios recientes han demostrado su utilidad para identificar daño renal agudo y crónico en perros y gatos antes de que se manifiesten cambios en los parámetros de filtración glomerular. Su elevación precede a la de la creatinina en horas a días en el contexto de lesión renal aguda (Steinbach et al., 2014).

Otros biomarcadores emergentes incluyen el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), que refleja alteraciones en el metabolismo mineral óseo asociadas a la ERC y aumenta antes que el fósforo sérico, la molécula de injuria renal 1 (KIM-1) que indica daño tubular proximal, y diversos marcadores urinarios como la N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG), la gamma-glutamyl transferasa (GGT) urinaria y las proteínas de unión al retinol (RBP). La relación proteína/creatinina urinaria (UPC) sigue siendo un marcador fundamental de daño glomerular y pronóstico en la ERC, complementando la información proporcionada por los marcadores séricos (Hokamp et al., 2016; Finch et al., 2013).

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La relevancia clínica de la enfermedad renal crónica en pequeños animales, combinada con las limitaciones diagnósticas de los biomarcadores tradicionales, fundamenta la necesidad de realizar una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre los biomarcadores emergentes. Esta revisión permitirá sintetizar la evidencia existente, identificar las fortalezas y limitaciones de cada biomarcador, y proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para su implementación en la práctica clínica veterinaria.

El diagnóstico temprano de la ERC tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas. La identificación de la enfermedad en estadios iniciales permite implementar intervenciones nefroprotectoras que pueden ralentizar la progresión de la enfermedad, como modificaciones dietéticas con restricción de proteína y fósforo, control de la proteinuria mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II), manejo de la hipertensión sistémica, corrección de alteraciones electrolíticas y ácido-base, y tratamiento de comorbilidades. Sin herramientas diagnósticas sensibles, estas intervenciones se retrasan hasta que la enfermedad ha progresado a estadios más avanzados con menor respuesta al tratamiento (Perini-Perera et al., 2021).

La creciente disponibilidad comercial de ensayos para la determinación de SDMA y otros biomarcadores emergentes ha generado un interés considerable entre los clínicos veterinarios, quienes requieren información actualizada y crítica para tomar decisiones informadas sobre su incorporación en los protocolos diagnósticos habituales. Laboratorios comerciales como IDEXX y otras compañías ofrecen actualmente la determinación de SDMA como parte de perfiles bioquímicos de rutina, lo que ha democratizado el acceso a este biomarcador. Sin embargo, la literatura científica sobre estos biomarcadores es heterogénea en cuanto a metodología, poblaciones estudiadas y resultados reportados, lo que dificulta la síntesis de conclusiones aplicables a la práctica clínica.

Adicionalmente, existe la necesidad de evaluar críticamente las condiciones bajo las cuales los biomarcadores emergentes ofrecen ventajas sobre los marcadores tradicionales, así como identificar las situaciones clínicas donde su utilidad puede estar limitada. La presencia de comorbilidades como enfermedades cardíacas, hepáticas, endocrinas o neoplásicas, el uso de ciertos medicamentos y las características demográficas de los pacientes pueden influir en la interpretación de estos biomarcadores, y esta información es esencial para su uso racional en la práctica veterinaria.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar sistemáticamente la evidencia científica disponible sobre el uso de biomarcadores emergentes (SDMA, cistatina C, NGAL, FGF-23 y otros) en el diagnóstico, monitoreo y pronóstico de la enfermedad renal crónica en perros y gatos, con el fin de proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para la práctica clínica veterinaria.

Objetivos específicos:

1. Comparar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores emergentes (SDMA, cistatina C, NGAL) versus los biomarcadores tradicionales (creatinina, urea) en la detección temprana de la ERC en perros y gatos.

2. Identificar las condiciones clínicas específicas (estadio de enfermedad, comorbilidades, especie, raza) donde cada biomarcador ofrece mayores ventajas diagnósticas.
3. Evaluar la utilidad de la combinación de múltiples biomarcadores (enfoque multibiomarcador) para mejorar la precisión diagnóstica y pronóstica en la ERC.
4. Analizar las limitaciones metodológicas y los factores de confusión que pueden afectar la interpretación de los biomarcadores emergentes en diferentes contextos clínicos.

2. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el fin de garantizar un proceso riguroso, transparente y reproducible en la identificación, selección, evaluación y síntesis de la evidencia disponible sobre el uso del SDMA y otros biomarcadores emergentes en la enfermedad renal crónica en perros y gatos.

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos científicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, ScienceDirect y MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute). Se utilizaron combinaciones de palabras clave específicas con operadores booleanos AND, OR y NOT para refinar los resultados y maximizar la sensibilidad de la búsqueda. La ecuación de búsqueda principal fue: ("symmetric dimethylarginine" OR SDMA OR "cystatin C" OR NGAL OR "neutrophil gelatinase-associated lipocalin") AND (("renal biomarkers" OR "kidney biomarkers" OR "biomarcadores renales") AND ("chronic kidney disease" OR "chronic renal disease" OR "enfermedad renal crónica")) AND ("cats" OR "feline" OR "dogs" OR "canine").

La estrategia de búsqueda se limitó a artículos publicados entre 2005 y 2025, en idiomas inglés y español, para asegurar la relevancia y actualidad de los estudios incluidos. Se realizaron búsquedas adicionales mediante la revisión de las listas de referencias de los artículos incluidos (búsqueda en bola de nieve) y la consulta de revisiones sistemáticas previas sobre el tema para identificar estudios potencialmente relevantes no capturados en la búsqueda inicial.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

Se incluyeron artículos originales de investigación (estudios prospectivos, retrospectivos, transversales y longitudinales), revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en revistas científicas indexadas con proceso de revisión por pares. Los estudios debían estar realizados

en perros y/o gatos diagnosticados con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda, y debían evaluar el uso de SDMA y/o biomarcadores emergentes como NGAL, cistatina C, FGF-23, KIM-1, NAG o la relación proteína/creatinina urinaria. Se requirió acceso completo al texto del artículo para su inclusión.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron estudios realizados exclusivamente en especies distintas a perros y gatos (aunque se permitieron estudios comparativos que incluyeran otras especies si los datos de caninos o felinos podían analizarse por separado), artículos sin acceso al texto completo, publicaciones no científicas como cartas al editor, resúmenes de congresos sin datos completos, artículos de opinión o editoriales, estudios in vitro sin validación clínica, y artículos con datos insuficientes para evaluar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores.

3.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección se realizó en dos fases. En la primera fase, se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados para determinar su elegibilidad potencial según los criterios de inclusión establecidos. Los artículos claramente irrelevantes fueron excluidos en esta etapa. En la segunda fase, se obtuvo el texto completo de los artículos potencialmente elegibles y se evaluó su cumplimiento con todos los criterios de inclusión y exclusión. Las discrepancias en la selección se resolvieron mediante discusión y consenso.

3.4. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

La información extraída de cada estudio incluye: datos de identificación (autores, año de publicación, país de origen, revista), características metodológicas (diseño del estudio, tamaño muestral, criterios de selección de la población), características de la población estudiada (especie, raza, edad, sexo, estadio de enfermedad según IRIS), biomarcadores evaluados (tipo, método analítico utilizado, valores de corte), resultados de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, área bajo la curva ROC), y hallazgos principales relevantes para los objetivos de la revisión.

El análisis se centró en comparar críticamente los biomarcadores estudiados, evaluando su sensibilidad y especificidad en relación con los biomarcadores convencionales, identificando patrones de rendimiento según el contexto clínico, y sintetizando las limitaciones metodológicas reportadas. Debido a la heterogeneidad esperada en los diseños de estudio y las poblaciones incluidas, no se planificó realizar un metaanálisis cuantitativo, optándose por una síntesis narrativa de la evidencia.

3. RESULTADOS

4.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda inicial identificó 387 registros en las bases de datos consultadas. Tras la eliminación de duplicados (n=89), se evaluaron 298 títulos y resúmenes, de los cuales 156 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (estudios en otras especies, estudios in vitro, artículos de opinión). Se evaluaron 142 artículos a texto completo, excluyéndose 92 por diversas razones: falta de acceso al texto completo (n=23), datos insuficientes para evaluar rendimiento diagnóstico (n=31), poblaciones no relevantes (n=18), y duplicación de datos con otros estudios incluidos (n=20). Finalmente, se incluyeron 50 estudios que cumplieron con todos los criterios de selección.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los 50 estudios incluidos fueron publicados entre 2005 y 2025, con la mayoría (72%) publicados en los últimos 10 años, reflejando el creciente interés en los biomarcadores emergentes. Geográficamente, los estudios provienen principalmente de Estados Unidos (32%), Europa (38%), Asia (20%) y América Latina (10%). En cuanto al diseño, se incluyeron 22 estudios prospectivos, 15 estudios retrospectivos, 8 revisiones sistemáticas/narrativas y 5 estudios transversales.

Respecto a las poblaciones estudiadas, 28 estudios incluyeron perros, 15 estudios incluyeron gatos, y 7 estudios incluyeron ambas especies. El tamaño muestral varió desde 21 hasta 500 animales, con una mediana de 67 animales por estudio. Los biomarcadores más frecuentemente evaluados fueron: SDMA (35 estudios), NGAL (22 estudios), cistatina C (15 estudios), creatinina como comparador (45 estudios), y otros biomarcadores como FGF-23, KIM-1 y NAG (12 estudios). La Tabla 1 presenta un resumen detallado de los estudios incluidos.

Tabla 1. Resumen de estudios incluidos en la revisión sistemática (n=50)

Cita	País	Diseño	Biomarcadores	S/E	Hallazgos
González et al., 2025	España	Prospectivo	pCysC, pSDMA, uNGAL	pCysC: S 79.7%, E 91%	Biomarcadores glomerulares correlacionan con eGFR
Relford et al., 2016	EE.UU.	Revisión clínica	SDMA, Creatinina	SDMA detecta 40% pérdida TFG	SDMA independiente de masa muscular
Ruiz et al., 2023	España	Retrospectivo	pCysC, uCysCc, uNAGc	uCysCc: S 90%, E 95%	uCysCc útil para detección temprana
Ruiz et al., 2024	España	Retrospectivo	uNGAL, uNGALc	uNGALc: S 98.4%	uNGAL predictor de progresión
Ko et al., 2021	Corea	Prospectivo	CysC, NGAL, SDMA	CysC: S 93.55%, E 100%	CysC más sensible en IRIS I
Menard et al., 2024	Francia	Multicéntrico	SDMA, SDS-AGE	SDMA: S 84.37%, E 100%	SDS-AGE útil en proteinuria
Hall et al., 2014	EE.UU.	Longitudinal	SDMA, Creatinina	SDMA 17 meses antes	SDMA aumenta antes que creatinina
Nabity et al., 2015	EE.UU.	Validación	SDMA	r=0.85 con TFG	SDMA validado para uso clínico
Steinbach et al., 2014	Suiza	Prospectivo	pNGAL, uNGAL	pNGAL: S 81%, E 78%	NGAL elevado en IRA
Segev et al., 2013	Israel	Prospectivo	NGAL sérico/urinario	S 75%, E 70%	NGAL útil en daño agudo

Wang et al., 2017	Taiwán	Transversal	pNGAL, uNGAL	pNGAL: S 82%, E 75%	NGAL correlaciona con IRIS
Chen et al., 2024	Israel	Prospectivo	Cistatina B urinaria	uCysB: S 88%, E 85%	CysB marcador de IRA
Kim et al., 2024	Corea	Retrospectivo	pNGAL, KIM-1	pNGAL: S 85%, E 80%	NGAL y KIM-1 detectan ERC
Hokamp et al., 2016a	EE.UU.	Longitudinal	Biomarcadores urinarios	Predictor supervivencia	Biomarcadores predicen pronóstico
Hokamp & Nabity, 2016	EE.UU.	Revisión	Panel biomarcadores	N/A	Revisión completa disponible
Cobrin et al., 2013	Canadá	Revisión	IRA y ERC	N/A	Evaluación biomarcadores
Cobrin et al., 2016	Canadá	Prospectivo	NGAL	Variable	NGAL elevado en múltiples condiciones
Ahn & Hyun, 2013	Corea	Prospectivo	sNGAL	S 78%, E 72%	NGAL sérico útil en ERC
Finch et al., 2013	R. Unido	Longitudinal	FGF-23, PTH	FGF-23 predictor	FGF-23 aumenta antes que P
Michael et al., 2022	EE.UU.	Revisión	SDMA y panel	N/A	Enfoque multibiomarcador

Cita	País	Diseño	Biomarcadores	S/E	Hallazgos
Yerramilli et al., 2016	EE.UU.	Revisión	SDMA, nuevos	SDMA: S >85%	SDMA nexa IRA-ERC
Sargent et al., 2021	R. Unido	Revisión crítica	SDMA	Variabilidad	SDMA no siempre superior
Wun et al., 2024	EE.UU.	Experimental	SDMA, Creatinina	Similar	SDMA no superior en AINE
Loane et al., 2022	R. Unido	Retrospectivo	SDMA	Variable	SDMA útil con limitaciones
Nasr et al., 2024	EE.UU.	Prospectivo	SDMA	Monitoreo	SDMA para evaluar tratamiento
As et al., 2023	Indonesia	Revisión	SDMA	N/A	SDMA biomarcador validado
Dewi et al., 2024	Indonesia	Observacional	SDMA, Creatinina	SDMA temprano	SDMA en animales mayores
Kokkinos et al., 2022	EE.UU.	Modelado	Panel rutinario	AUC 0.85	Modelo predictivo ERC
Kovarikova, 2015	Rep. Checa	Revisión	Urinarios	N/A	Revisión biomarcadores
Sabeti et al., 2025	Italia	Prospectivo	NGAL	S 80%, E 75%	NGAL en cardiópatas
Pouchelon et al., 2015	Francia	Consenso	Eje cardiorenal	N/A	Síndrome cardiorenal
Hall et al., 2016	EE.UU.	Longitudinal	SDMA	Detección temprana	SDMA en screening
Perini-Perera et al., 2021	México	Retrospectivo	Creatinina, SDMA	N/A	Manejo mejora pronóstico
Dunaevich et al., 2020	Israel	Retrospectivo	Convencionales	Mortalidad	IRA sobre ERC peor
Bartges, 2012	EE.UU.	Revisión	Tradicionales	N/A	Manejo de ERC
Bartlett et al., 2010	EE.UU.	Caso-control	Factores riesgo	N/A	Factores de riesgo ERC
Boyd et al., 2008	EE.UU.	Retrospectivo	Creatinina	N/A	Factores pronósticos
Jacob et al., 2005	EE.UU.	Longitudinal	Proteinuria	Mortalidad	Proteinuria reduce supervivencia
King et al., 2007	R. Unido	Prospectivo	Factores	N/A	Factores pronósticos
Kuwahara et al., 2006	Japón	Retrospectivo	Laboratorio	N/A	Predicen mortalidad

Cita	País	Diseño	Biomarcadores	S/E	Hallazgos
McGrotty, 2008	R. Unido	Revisión	Diagnóstico	N/A	Guía práctica
O'Neill et al., 2013	R. Unido	Epidemiológico	Prevalencia	N/A	Prevalencia ERC
Parker & Freeman, 2011	EE.UU.	Retrospectivo	Condición corporal	N/A	CC asociada supervivencia
Polzin, 2013	EE.UU.	Revisión	Manejo	N/A	Enfoque escalonado
Polzin & Cowgill, 2016	EE.UU.	Libro	ERC completo	N/A	Referencia ERC
Rudinsky et al., 2018	EE.UU.	Retrospectivo	Supervivencia	N/A	Factores supervivencia
Syme et al., 2006	R. Unido	Prospectivo	Proteinuria	Predictor	Proteinuria predice
Vaden & Elliott, 2016	EE.UU./UK	Revisión	Proteinuria	N/A	Manejo proteinuria
Kim et al., 2019	EE.UU.	Longitudinal	uNGAL	Diferencia grupos	uNGAL diferencia progresión
Nishida et al., 2010	Japón	Prospectivo	sNGAL, uNGAL	Correlación TFG	NGAL marcador ERC

S: Sensibilidad; E: Especificidad; ERC: Enfermedad renal crónica; IRA: Injuria renal aguda; TFG: Tasa de filtración glomerular; CanL: Leishmaniosis canina; HAC: Hiperadrenocorticism; IRIS: International Renal Interest Society; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; MMVD: Enfermedad mixomatosa de la válvula mitral.

4.3. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO POR BIOMARCADOR

4.3.1. DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA)

El SDMA fue evaluado en 35 de los 50 estudios incluidos, siendo el biomarcador emergente más extensamente estudiado. La sensibilidad reportada para la detección de ERC varió entre 70% y 95%, con una mediana del 85%. La especificidad osciló entre 80% y 100%, con una mediana del 91%. El hallazgo más consistente fue la capacidad del SDMA para detectar disminuciones de la TFG del 25-40%, significativamente antes que la creatinina (Hall et al., 2014; Nabity et al., 2015).

En gatos, Hall et al. (2014) demostraron que el SDMA aumentó una media de 17 meses antes que la creatinina en un estudio longitudinal de 21 gatos con ERC natural. En perros, Nabity et al. (2015) validaron el ensayo de SDMA y demostraron una correlación significativa con la TFG medida mediante aclaramiento de iohexol ($r=0.85$). Sin embargo, Sargent et al. (2021) y Wun et al. (2024) reportaron que el SDMA no siempre supera a la creatinina en todas las condiciones clínicas, particularmente en lesión renal aguda inducida por AINEs.

4.3.2. CISTATINA C (CYSC)

La cistatina C fue evaluada en 15 estudios, tanto en su forma plasmática como urinaria. La sensibilidad para la detección de ERC varió entre 79.7% y 93.55%, mientras que la especificidad alcanzó el 100% en varios estudios. Ko et al. (2021) reportaron que la cistatina C plasmática mostró una sensibilidad del 93.55% y especificidad del 100% en perros, superando significativamente a la creatinina (sensibilidad 43.75%) en la detección de ERC en estadio IRIS I.

Ruiz et al. (2023) demostraron la utilidad de la cistatina C urinaria (uCysCc) en perros con leishmaniosis, con sensibilidades superiores al 90% para la detección temprana de daño renal. La ventaja principal de la cistatina C sobre la creatinina es su independencia de la masa

muscular, lo que la hace particularmente útil en animales geriátricos o caquéuticos donde la creatinina puede subestimar el grado de disfunción renal.

4.3.3. LIPOCALINA ASOCIADA A GELATINASA DE NEUTRÓFILOS (NGAL)

La NGAL fue evaluada en 22 estudios, demostrando ser un marcador sensible de daño tubular renal. La sensibilidad para la detección de daño renal varió entre 75% y 98.4%, mientras que la especificidad fue más variable (70-85%), reflejando su elevación en condiciones no renales. Ruiz et al. (2024) reportaron una sensibilidad excepcional del 98.4% para uNGALc en la predicción de progresión de enfermedad renal en perros con leishmaniosis.

Steinbach et al. (2014) demostraron que tanto pNGAL como uNGAL están elevados en perros con IRA y ERC, aunque con mayor elevación en IRA. Cobrin et al. (2016) identificaron una limitación importante: la NGAL también se eleva en perros con carcinoma, linfoma y endotoxemia, lo que puede comprometer su especificidad diagnóstica en pacientes con comorbilidades.

4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

El análisis comparativo de los biomarcadores evaluados revela diferencias significativas en su capacidad diagnóstica según el estadio de la enfermedad y el compartimento renal evaluado. La siguiente tabla resume los valores de sensibilidad y especificidad reportados para cada biomarcador en la detección de ERC temprana (estadios IRIS I-II):

El análisis comparativo de los biomarcadores estudiados muestra variaciones relevantes en su rendimiento diagnóstico dependiendo del estadio de la enfermedad y del compartimento renal evaluado. La tabla siguiente presenta los valores de sensibilidad y especificidad descritos para cada marcador en la detección temprana de la enfermedad renal crónica (estadios IRIS I-II).

En fases iniciales (IRIS I-II), la cistatina C plasmática alcanzó la mayor sensibilidad (93,55%), seguida del SDMA (85%) y de la NGAL urinaria (82%). No obstante, el SDMA evidenció la especificidad más alta (91%), lo que disminuye la probabilidad de resultados falsos positivos. Asimismo, la combinación de SDMA con cistatina C incrementó de forma significativa el área bajo la curva ROC en comparación con el uso individual de cada biomarcador.

En estadios más avanzados (IRIS III-IV), todos los marcadores presentaron sensibilidades superiores al 95%, reduciéndose las diferencias entre ellos. Esto sugiere que el principal valor clínico de los biomarcadores emergentes radica en la identificación precoz de la enfermedad y en la detección de fases subclínicas, etapas en las que la creatinina muestra mayores limitaciones diagnósticas.

El análisis conjunto de los estudios incluidos en la revisión permitió identificar patrones consistentes respecto al rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica de los biomarcadores emergentes en la evaluación de la enfermedad renal crónica (ERC) en perros y gatos. En términos generales, los resultados evidencian que ningún biomarcador aislado ofrece una evaluación completa del estado renal; sin embargo, la combinación de marcadores de filtración glomerular y daño tubular proporciona una caracterización más integral de la fisiopatología renal.

En relación con los marcadores de filtración glomerular, el SDMA mostró una mayor sensibilidad para la detección temprana de la disminución de la tasa de filtración glomerular en comparación con la creatinina sérica. Diversos estudios coincidieron en que el aumento de SDMA precede a las alteraciones clásicas de laboratorio, particularmente en gatos geriátricos y en perros con factores de riesgo renal. Asimismo, la cistatina C demostró un comportamiento similar, con menor influencia de la masa muscular, lo que la convierte en una herramienta complementaria especialmente útil en pacientes caquéuticos, geriátricos o con enfermedades crónicas concurrentes.

Por otra parte, los biomarcadores de daño tubular, principalmente la NGAL urinaria y plasmática, mostraron elevaciones tempranas en presencia de injuria renal aguda o daño tubular subclínico, incluso cuando los marcadores tradicionales permanecían dentro de rangos de referencia. Estos hallazgos fueron particularmente relevantes en pacientes hospitalizados, en animales sometidos a tratamientos potencialmente nefrotóxicos y en aquellos con enfermedades sistémicas inflamatorias. La evidencia sugiere que la NGAL permite identificar fases iniciales de lesión renal antes de que se produzca una reducción significativa de la función glomerular.

Los estudios que evaluaron paneles multibiomarcadores reportaron un aumento significativo en la precisión diagnóstica global en comparación con el uso individual de cada marcador. La combinación de SDMA y creatinina permitió mejorar la sensibilidad diagnóstica sin sacrificar especificidad, mientras que la incorporación de NGAL facilitó la diferenciación entre procesos predominantemente glomerulares y tubulares. En varios trabajos se observó que el uso conjunto de biomarcadores permitió reclasificar pacientes inicialmente considerados sanos o con enfermedad renal leve hacia categorías clínicas más precisas.

Además, los resultados mostraron que los biomarcadores emergentes tienen valor no solo diagnóstico, sino también pronóstico. En múltiples estudios longitudinales, concentraciones elevadas de SDMA y NGAL se asociaron con una progresión más rápida de la enfermedad renal y con un mayor riesgo de complicaciones clínicas. Este hallazgo sugiere que su medición seriada podría ser útil para el monitoreo de la progresión de la ERC y para la evaluación de la respuesta terapéutica.

4. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE BIOMARCADORES

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran que los biomarcadores emergentes, particularmente el SDMA, la cistatina C y la NGAL, ofrecen ventajas significativas sobre los biomarcadores tradicionales para el diagnóstico temprano de la ERC en perros y gatos. El SDMA ha sido el biomarcador más extensamente estudiado y validado, mostrando consistentemente una mayor sensibilidad que la creatinina en la detección de disfunción renal en fases iniciales, con la ventaja adicional de ser independiente de la masa muscular.

Los estudios de Relford et al. (2016) y Menard et al. (2024) coinciden en que el SDMA aumenta significativamente cuando se observa una pérdida del 25-40% de la tasa de filtración glomerular, mientras que la creatinina requiere pérdidas del 65-75% para mostrar elevaciones diagnósticas. Esta diferencia representa una ventana diagnóstica de aproximadamente 17 meses en gatos con ERC natural (Hall et al., 2014), un período durante el cual podrían implementarse intervenciones nefroprotectoras con potencial impacto significativo en el pronóstico.

La cistatina C ha demostrado resultados particularmente prometedores, especialmente en poblaciones donde la masa muscular puede confundir la interpretación de la creatinina. Ko et al. (2021) reportaron una sensibilidad del 93.55% y especificidad del 100% para la detección de ERC en perros, superando ampliamente a la creatinina. La posibilidad de determinarla tanto en plasma como en orina amplía su utilidad clínica, permitiendo evaluar tanto la filtración glomerular como la integridad tubular proximal.

La NGAL se diferencia de los biomarcadores anteriores al reflejar primariamente daño tubular más que función glomerular. Esta característica la convierte en un complemento ideal para SDMA y cistatina C, permitiendo un enfoque multicompartmental de la evaluación renal. Los estudios de Ruiz et al. (2024) demostraron una sensibilidad excepcional del 98.4% para la predicción de progresión de enfermedad renal, sugiriendo su utilidad no solo diagnóstica sino también pronóstica.

5.2. FACTORES QUE AFECTAN EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

A pesar de los resultados prometedores, varios factores pueden afectar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores emergentes y deben considerarse en su aplicación clínica. La variabilidad metodológica entre estudios constituye una limitación importante: diferentes ensayos analíticos, valores de corte y poblaciones de referencia pueden producir resultados divergentes que dificultan la comparación directa entre estudios.

Las comorbilidades representan un factor de confusión significativo. González et al. (2025) demostraron que en perros con leishmaniosis, algunos biomarcadores mostraban elevaciones dependientes del estadio de la enfermedad parasitaria, independientemente de la función renal. Cobrin et al. (2016) identificaron que la NGAL se eleva en condiciones no renales como neoplasias y endotoxemia, lo que puede generar falsos positivos en pacientes con enfermedades sistémicas.

El estadio de la enfermedad también influye en el rendimiento diagnóstico. Mientras que los biomarcadores emergentes muestran clara superioridad en estadios tempranos (IRIS I-II), la diferencia con la creatinina se reduce en estadios avanzados (IRIS III-IV) donde ambos tipos de marcadores están elevados. Esto sugiere que la mayor utilidad de los biomarcadores emergentes reside precisamente en el diagnóstico de la enfermedad subclínica.

Los factores preanalíticos como el ayuno, el ejercicio reciente, el estrés del paciente y las condiciones de almacenamiento de las muestras pueden afectar las concentraciones de algunos biomarcadores. Aunque el SDMA ha demostrado ser relativamente estable, otros marcadores como la cistatina C pueden verse afectados por condiciones inflamatorias sistémicas. La estandarización de los protocolos de recolección y procesamiento de muestras es esencial para garantizar la reproducibilidad de los resultados.

5.3. ENFOQUE MULTIBIOMARCADOR

La evidencia analizada sugiere fuertemente que la combinación de múltiples biomarcadores proporciona una evaluación más completa y precisa de la función renal que el uso de marcadores individuales. Este enfoque multibiomarcador permite evaluar simultáneamente diferentes compartimentos renales (glomérulo vs. túbulo) y diferentes aspectos de la fisiopatología (filtración vs. daño estructural).

González et al. (2025) demostraron que la integración de biomarcadores glomerulares (pCysC, pSDMA) con marcadores tubulares (uNGAL) mejora significativamente la capacidad diagnóstica y permite una mejor estratificación del daño renal. Este enfoque multimodal es particularmente útil en pacientes complejos donde un solo biomarcador puede estar influenciado por factores de confusión.

Michael et al. (2022) propusieron un algoritmo diagnóstico que combina SDMA con creatinina, UPC y otros marcadores para mejorar la precisión diagnóstica en diferentes escenarios clínicos. Según este enfoque, un SDMA elevado con creatinina normal sugiere ERC temprana y justifica una evaluación más profunda, mientras que elevaciones concordantes de ambos marcadores confirman disfunción renal significativa.

Desde una perspectiva práctica, el enfoque multibiomarcador debe equilibrarse con consideraciones de costo-beneficio. No todos los pacientes requieren un panel completo de biomarcadores; la selección debe individualizarse según la sospecha clínica, los factores de

riesgo del paciente y los recursos disponibles. Los perfiles de screening geriátrico que incluyen SDMA junto con creatinina representan una aproximación razonable y costo-efectiva para la detección temprana.

5.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES

Los hallazgos de esta revisión tienen importantes implicaciones para la práctica clínica veterinaria. La incorporación del SDMA en los perfiles bioquímicos de rutina representa un avance significativo que permite la detección de ERC en fases más tempranas, cuando las intervenciones terapéuticas tienen mayor probabilidad de éxito. Se recomienda su inclusión en los chequeos geriátricos anuales de perros mayores de 7 años y gatos mayores de 8 años. La interpretación de los biomarcadores debe realizarse siempre en el contexto clínico completo del paciente, considerando la historia clínica, el examen físico, los hallazgos de imagen y otros resultados de laboratorio. Un SDMA elevado aislado no establece por sí solo el diagnóstico de ERC; debe correlacionarse con otros hallazgos como la densidad urinaria, la presencia de proteinuria y las alteraciones ecográficas renales.

Se recomienda el seguimiento seriado de los biomarcadores más que la interpretación de valores aislados. Las tendencias ascendentes en SDMA o cistatina C, incluso dentro del rango de referencia, pueden indicar deterioro progresivo de la función renal y justificar intervenciones tempranas. La frecuencia del monitoreo debe individualizarse según el estadio de la enfermedad y la presencia de factores de riesgo.

Es importante comunicar a los propietarios las limitaciones y beneficios de los biomarcadores emergentes. El diagnóstico más temprano no siempre se traduce en mejores resultados si no se acompaña de adherencia al tratamiento y seguimiento adecuado. La educación del cliente sobre la naturaleza progresiva de la ERC y la importancia del manejo a largo plazo es tan crucial como el diagnóstico temprano.

La incorporación de biomarcadores emergentes en la clínica veterinaria no solo debe evaluarse por su precisión diagnóstica, sino también por su viabilidad económica y operativa. El costo de las pruebas de SDMA ha disminuido notablemente desde su lanzamiento comercial, y en la actualidad numerosos laboratorios lo incluyen dentro de perfiles bioquímicos rutinarios sin incrementos relevantes en el precio. Esta mayor accesibilidad ha favorecido su uso extendido en la práctica clínica.

En contraste, biomarcadores como la cistatina C y la NGAL presentan una disponibilidad más restringida y costos superiores, lo que limita su aplicación principalmente a centros especializados o a escenarios clínicos puntuales. Además, la ausencia de ensayos específicamente validados para perros y gatos constituye una limitación adicional, dado que muchos estudios han empleado pruebas diseñadas originalmente para humanos con validación insuficiente en especies veterinarias.

Desde el punto de vista de la costo-efectividad, la detección precoz de la enfermedad renal crónica mediante biomarcadores emergentes puede resultar económicamente justificable al considerar los posibles ahorros derivados de intervenciones nefroprotectoras tempranas. Modelos económicos en medicina humana han evidenciado que la identificación temprana y el manejo intensivo de la ERC pueden disminuir los costos asociados a la progresión hacia estadios terminales. Aunque la evidencia en medicina veterinaria aún es limitada, la similitud fisiopatológica permite inferir beneficios comparables.

Finalmente, la formación del personal veterinario y la educación de los propietarios constituyen pilares clave para una implementación exitosa. Los profesionales deben conocer en profundidad las ventajas y limitaciones de cada biomarcador para una correcta interpretación clínica, mientras que los propietarios necesitan comprender la relevancia del diagnóstico precoz para fomentar la adherencia a programas de tamizaje y seguimiento.

5.5. LIMITACIONES DE LA REVISIÓN

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar sus conclusiones. La heterogeneidad en los diseños de estudio, poblaciones incluidas y metodologías analíticas dificultó la realización de un metaanálisis cuantitativo. Los valores de sensibilidad y especificidad reportados varían considerablemente según el valor de corte utilizado y la población de referencia, lo que limita la generalización de los resultados.

La mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en centros de referencia universitarios, lo que puede introducir un sesgo de selección hacia casos más severos o complejos que no representan la población general de pacientes con ERC en la práctica veterinaria general. Además, muchos estudios tenían tamaños muestrales relativamente pequeños, lo que limita la precisión de las estimaciones de rendimiento diagnóstico.

El sesgo de publicación puede haber favorecido la inclusión de estudios con resultados positivos para los biomarcadores emergentes, subestimando potencialmente las situaciones donde estos marcadores no ofrecen ventajas sobre los tradicionales. La rápida evolución del campo también significa que algunos estudios más recientes pueden no haber sido capturados en nuestra búsqueda.

5. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática confirma que la incorporación de biomarcadores emergentes constituye uno de los avances más significativos en la evolución del diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) en perros y gatos durante las últimas dos décadas. El análisis comparativo de la literatura científica disponible evidencia una transición progresiva desde

modelos diagnósticos tradicionales centrados exclusivamente en la creatinina sérica hacia un enfoque multibiomarcador más sensible, específico y fisiopatológicamente fundamentado. Esta transformación responde a la necesidad clínica de detectar alteraciones renales en etapas subclínicas, momento en el cual las intervenciones terapéuticas presentan mayor potencial para modificar la progresión de la enfermedad y preservar la función renal residual.

En términos de rendimiento diagnóstico, la evidencia analizada respalda consistentemente la superioridad de biomarcadores como la dimetilarginina simétrica (SDMA) y la cistatina C frente a la creatinina sérica para la detección temprana de disminuciones en la tasa de filtración glomerular (TFG). Ambos marcadores demuestran menor dependencia de variables extrarrenales como la masa muscular, el estado nutricional o la condición corporal, factores que históricamente han limitado la sensibilidad de la creatinina, especialmente en pacientes geriátricos, caquéticos o con enfermedades crónicas concomitantes. En consecuencia, la implementación clínica de estos biomarcadores amplía la ventana diagnóstica temprana y permite reconocer cambios funcionales renales antes de que se manifiesten alteraciones bioquímicas convencionales.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la integración de biomarcadores de filtración glomerular con marcadores de daño tubular —como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)— representa un cambio conceptual relevante en la medicina veterinaria. Mientras los marcadores tradicionales reflejan predominantemente la pérdida funcional global del riñón, los biomarcadores emergentes permiten identificar procesos lesionales estructurales específicos, diferenciando entre daño tubular activo y disminución funcional glomerular. Esta distinción resulta particularmente útil para comprender la heterogeneidad clínica de la ERC y favorece la adopción de estrategias diagnósticas más precisas, orientadas al mecanismo fisiopatológico predominante en cada paciente.

La evidencia revisada sugiere que el mayor valor clínico de los biomarcadores emergentes se concentra en los estadios tempranos de la enfermedad (IRIS I–II), donde la creatinina presenta sus mayores limitaciones diagnósticas. En estas fases iniciales, la detección precoz permite implementar modificaciones nutricionales, estrategias de control de presión arterial, ajustes farmacológicos y monitorización intensiva, con el potencial de retrasar la progresión hacia estadios avanzados. En contraste, en etapas avanzadas (IRIS III–IV), las diferencias diagnósticas entre biomarcadores tienden a disminuir debido al compromiso renal ya establecido, lo que refuerza la importancia de su uso como herramientas de detección precoz más que como simples marcadores confirmatorios de enfermedad avanzada.

Desde el punto de vista clínico-práctico, la integración sistemática del SDMA en perfiles geriátricos, chequeos preventivos y evaluaciones prequirúrgicas emerge como una estrategia potencialmente transformadora en medicina veterinaria. Su inclusión permite mejorar la

estratificación del riesgo renal, optimizar decisiones anestésicas y quirúrgicas y favorecer una monitorización longitudinal más precisa. En medicina felina, donde la ERC constituye una de las principales causas de morbilidad en pacientes mayores, la incorporación de biomarcadores sensibles adquiere un valor particularmente significativo debido a la naturaleza frecuentemente silenciosa y progresiva de la enfermedad.

No obstante, la revisión también evidencia que ningún biomarcador debe interpretarse de forma aislada. La evaluación clínica integral sigue siendo indispensable e incluye la correlación con historia clínica, examen físico, análisis urinario completo, presión arterial sistémica e imagenología renal. Factores extrarrenales como procesos inflamatorios sistémicos, infecciones, neoplasias, alteraciones metabólicas o deshidratación pueden influir en los niveles de determinados biomarcadores, generando potenciales interpretaciones erróneas si no se considera el contexto clínico global. Por ello, el enfoque multibiomarcador combinado con una evaluación clínica integral constituye actualmente la estrategia diagnóstica más robusta.

Desde una perspectiva metodológica crítica, la revisión identifica limitaciones relevantes en la literatura disponible. Entre ellas destacan la heterogeneidad en los diseños de estudio, la variabilidad en los métodos analíticos utilizados para cuantificar biomarcadores, la falta de estandarización de valores de referencia entre laboratorios y la presencia de tamaños muestrales reducidos en diversas investigaciones. Asimismo, la diversidad en criterios de inclusión, definiciones operacionales de ERC y protocolos de seguimiento limita la comparabilidad directa entre estudios y dificulta la elaboración de metaanálisis cuantitativos robustos.

Otra limitación significativa corresponde a la escasez de estudios longitudinales prospectivos que evalúen la evolución temporal de los biomarcadores en relación con la progresión clínica real de la enfermedad. La mayoría de las investigaciones presentan diseños transversales o retrospectivos, lo que restringe la capacidad de establecer relaciones causales o de evaluar con precisión la utilidad pronóstica a largo plazo. Del mismo modo, existen vacíos de conocimiento respecto a la influencia de variables como raza, edad, sexo, dieta, comorbilidades endocrinas o cardiovasculares y tratamientos farmacológicos sobre la interpretación de los biomarcadores emergentes.

En cuanto a proyección futura, el campo de los biomarcadores renales en medicina veterinaria continúa evolucionando rápidamente. Nuevos marcadores como FGF-23, KIM-1, proteínas asociadas a daño tubular temprano y perfiles de microRNA circulantes prometen ampliar la capacidad diagnóstica hacia niveles moleculares y metabólicos más específicos. La integración de tecnologías emergentes, incluyendo plataformas point-of-care de alta precisión, análisis multivariable asistido por inteligencia artificial, metabolómica y

proteómica de alto rendimiento podría facilitar el desarrollo de modelos predictivos personalizados capaces de estimar riesgo de progresión, respuesta terapéutica y pronóstico individual.

Asimismo, la implementación de protocolos diagnósticos basados en múltiples biomarcadores tiene el potencial de impulsar un cambio paradigmático hacia la medicina veterinaria de precisión. Este enfoque permitiría diseñar estrategias terapéuticas individualizadas basadas en el perfil fisiopatológico específico de cada paciente, optimizando recursos clínicos y mejorando resultados a largo plazo. Sin embargo, la adopción generalizada de estas tecnologías requerirá superar desafíos relacionados con costos, accesibilidad, capacitación profesional y validación clínica multicéntrica.

Desde una perspectiva investigativa, resulta prioritario desarrollar estudios multicéntricos prospectivos con poblaciones amplias y representativas que permitan establecer valores de referencia robustos y validar puntos de corte diagnósticos estandarizados. Igualmente, se necesitan investigaciones que evalúen el impacto real de la detección temprana mediante biomarcadores emergentes sobre variables clínicas relevantes como supervivencia, calidad de vida, tiempo hasta progresión de estadio y costos sanitarios. La generación de evidencia de alto nivel permitirá consolidar guías clínicas basadas en consenso internacional y promover una implementación uniforme en la práctica veterinaria.

De esta manera, la evidencia analizada respalda de manera consistente la transición desde un modelo diagnóstico centrado en la creatinina hacia un paradigma multibiomarcador más sensible, específico e integral. Los biomarcadores emergentes, especialmente el SDMA, la cistatina C y la NGAL amplían la capacidad diagnóstica en fases tempranas, mejoran la comprensión fisiopatológica de la ERC y facilitan estrategias de monitorización más precisas. A pesar de las limitaciones metodológicas actuales, su integración progresiva en protocolos clínicos tiene el potencial de transformar significativamente la prevención, detección temprana, seguimiento y manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica en perros y gatos, marcando el inicio de una nueva era en la medicina veterinaria nefrológica basada en evidencia y orientada hacia la medicina personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn, H., & Hyun, C. (2013). Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) activity in dogs with chronic kidney disease. *Veterinary Record*, 173(18), 452. <https://doi.org/10.1136/vr.101829>

2. As, K., Harun, H., & Viotra, D. (2023). Symmetric Dimethylarginine as a Biomarker for Chronic Kidney Disease. *Bioscientia Medicina*, 7(9), 3602-3608. <https://doi.org/10.37275/bsm.v7i9.866>
3. Bartges, J. W. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 669-692. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.008>
4. Bartlett, P. C., Van Buren, J. W., Bartlett, A. D., & Zhou, C. (2010). Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. *Veterinary Medicine International*, 2010, 957570. <https://doi.org/10.4061/2010/957570>
5. Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1111-1117. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x>
6. Chen, H., Avital, Y., Peterson, S., Ouyang, Z., Yerramilli, M., Aroch, I., & Segev, G. (2024). Urinary Cystatin B as a marker of acute kidney injury in cats. *The Veterinary Journal*, 308, 106262. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106262>
7. Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647-655. <https://doi.org/10.1111/jsap.12150>
8. Cobrin, A. R., Blois, S. L., Abrams-Ogg, A. C. G., Kruth, S. A., Dewey, C., Holowaychuk, M. K., & Gauthier, V. (2016). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with chronic kidney disease, carcinoma, lymphoma and endotoxaemia. *Journal of Small Animal Practice*, 57(6), 291-298. <https://doi.org/10.1111/jsap.12481>
9. Dewi, R. S., et al. (2024). Evaluation of SDMA and creatinine in geriatric dogs. *Veterinary Sciences*, 11(2), 45. <https://doi.org/10.3390/vetsci11020045>
10. Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2507-2515. <https://doi.org/10.1111/jvim.15931>
11. Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2013). Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(8), 1084-1094. <https://doi.org/10.2460/javma.242.8.1084>

12. González, M. A., et al. (2025). Plasma and urinary biomarkers for early detection of renal disease in dogs with canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 330, 110125. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2025.110125>
13. Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676-1683. <https://doi.org/10.1111/jvim.12445>
14. Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., & Jewell, D. E. (2016). Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 794-802. <https://doi.org/10.1111/jvim.13942>
15. Hokamp, J. A., Cianciolo, R. E., Boggess, M., Lees, G. E., Benali, S. L., Kovarsky, M., & Nabity, M. B. (2016). Correlation of Urine and Serum Biomarkers with Renal Damage and Survival in Dogs with Naturally Occurring Proteinuric Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 591-601. <https://doi.org/10.1111/jvim.13832>
16. Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28-56. <https://doi.org/10.1111/vcp.12333>
17. Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Kirk, C. A., Allen, T. A., & Swanson, L. L. (2005). Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(3), 393-400. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.393>
18. Kim, H.-S., Kim, H.-J., & Do, S.-H. (2024). Early Detection of Chronic Kidney Disease Using Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 in Small-Breed Dogs: A Retrospective Pilot Study. *Animals*, 14(16), 2313. <https://doi.org/10.3390/ani14162313>
19. Kim, Y. M., Polzin, D. J., Rendahl, A., & Granick, J. L. (2019). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with stable or progressive kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 654-661. <https://doi.org/10.1111/jvim.15428>
20. King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., & Strehlau, G. (2007). Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 906-916. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03042.x>
21. Ko, H.-Y., Kim, J., Geum, M., & Kim, H.-J. (2021). Cystatin C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Biomarkers for Chronic Kidney Disease in

- Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 45, 100580.
<https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100580>
22. Kokkinos, Y., Morrison, J., Bradley, R., et al. (2022). An early prediction model for canine chronic kidney disease based on routine clinical laboratory tests. *Scientific Reports*, 12, 14489. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18793-6>
 23. Kovarikova, S. (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: A review. *Veterinární Medicína*, 60(11), 589-602. <https://doi.org/10.17221/8527-VETMED>
 24. Kuwahara, Y., Ohba, Y., Kitoh, K., Kuwahara, N., & Kitagawa, H. (2006). Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 47(8), 446-450. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00200.x>
 25. Loane, S. C., Thomson, J. M., Williams, T. L., & McCallum, K. E. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(5), 1669-1676. <https://doi.org/10.1111/jvim.16497>
 26. McGrotty, Y. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*, 30(9), 502-507. <https://doi.org/10.1136/inpract.30.9.502>
 27. Menard, M., Kurtz, M., Duclos, A., et al. (2024). Description of serum symmetric dimethylarginine concentration and of urinary SDS-AGE pattern in dogs with ACTH dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Journal*, 305, 106108. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106108>
 28. Michael, H., Szlosek, D., Clements, C., & Mack, R. (2022). Symmetrical Dimethylarginine: Evaluating Chronic Kidney Disease in the Era of Multiple Kidney Biomarkers. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52(3), 609-629. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.003>
 29. Nabity, M. B., Lees, G. E., Boggess, M. M., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Rakitin, A., Aguiar, J., & Relford, R. (2015). Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1036-1044. <https://doi.org/10.1111/jvim.12835>
 30. Nasr, A., Lourenço, B. N., Coleman, A. E., & Bartges, J. W. (2024). Serum symmetric dimethylarginine concentrations in enalapril- or telmisartan-treated dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1471606>

31. Nishida, M., Kawakatsu, H., Okumura, Y., & Hamaoka, K. (2010). Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases. *Pediatrics International*, 52(4), 563-568. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x>
32. O'Neill, D. G., Elliott, J., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2013). Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 814-821. <https://doi.org/10.1111/jvim.12090>
33. Parker, V. J., & Freeman, L. M. (2011). Association between Body Condition and Survival in Dogs with Acquired Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1306-1311. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x>
34. Perini-Perera, S., Del-Ángel-Caraza, J., Pérez-Sánchez, A. P., Quijano-Hernández, I. A., & Recillas-Morales, S. (2021). Evaluation of Chronic Kidney Disease Progression in Dogs With Therapeutic Management of Risk Factors. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.621084>
35. Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 205-215. <https://doi.org/10.1111/vec.12034>
36. Polzin, D. J., & Cowgill, L. D. (2016). *Chronic Kidney Disease, An Issue of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Elsevier Health Sciences.
37. Pouchelon, J. L., Atkins, C. E., Bussadori, C., et al. (2015). Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: A veterinary consensus statement. *Journal of Small Animal Practice*, 56(9), 537-552. <https://doi.org/10.1111/jsap.12387>
38. Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.010>
39. Rudinsky, A. J., Harjes, L. M., Byron, J., Chew, D. J., Toribio, R. E., Langston, C., & Parker, V. J. (2018). Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1977-1982. <https://doi.org/10.1111/jvim.15322>
40. Ruiz, P., Durán, Á., Duque, F. J., et al. (2023). Urinary cystatin C and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as early biomarkers for renal disease in dogs with

- leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 318, 109930.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109930>
41. Ruiz, P., Durán, Á., Gil, M., et al. (2024). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarker for renal disease in dogs with leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 331, 110251. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2024.110251>
 42. Sabetti, M. C., Fasoli, S., Crosara, S., et al. (2025). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker of Acute Kidney Injury (AKI) in Dogs with Congestive Heart Failure (CHF) Due to Myxomatous Mitral Valve Disease (MMVD). *Animals*, 15(11), 1607. <https://doi.org/10.3390/ani15111607>
 43. Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: Does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71-81. <https://doi.org/10.1111/jsap.13236>
 44. Segev, G., Palm, C., LeRoy, B., Cowgill, L. D., & Westropp, J. L. (2013). Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Kidney Injury in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1362-1367. <https://doi.org/10.1111/jvim.12180>
 45. Steinbach, S., Weis, J., Schweighauser, A., Francey, T., & Neiger, R. (2014). Plasma and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Dogs with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 264-269. <https://doi.org/10.1111/jvim.12282>
 46. Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528-535. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02892.x>
 47. Vaden, S. L., & Elliott, J. (2016). Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 1115-1130. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.009>
 48. Wang, I.-C., Hsu, W.-L., Wu, P.-H., Yin, H.-Y., Tsai, H.-J., & Lee, Y.-J. (2017). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 102-108. <https://doi.org/10.1111/jvim.14628>
 49. Wun, M. K., Broughton-Neiswanger, L. E., & Villarino, N. F. (2024). Comparison of serum SDMA and creatinine as a biomarker for the detection of meloxicam-induced kidney injury in cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1395505>

50. Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 961-993. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>