

Determinación de infección del tracto urinario en felinos con diagnóstico de falla renal crónico.

Determination of urinary tract infection in felines with diagnostic of chronic renal failure.

Sanz, Lina ¹ MV; **Silva. Vanesa** ² MV; **Faúndez. Ramón** ³ MV, MSc.

Resumen

Objetivo: Determinar la proporción de felinos con fallo renal crónico que presentan infección del tracto urinario.

Materiales y Método: Se trabajó con 60 pacientes felinos sin distinción de raza, edad o sexo, con diagnóstico de falla renal crónica y sin haber recibido fluidoterapia ni antibióticoterapia en el momento del muestreo. Se realizó urocultivo bacteriológico cuantitativo a partir de muestras tomadas de vejiga y/o pelvis renal, estableciéndose la prevalencia de infección del tracto urinario de esta muestra. Se realizaron antibiogramas sobre las muestras positivas para determinar la sensibilidad antibiótica de estos microorganismos.

Resultados: Se aislaron 17 diferentes bacterias de un total de 16 muestras positivas. Se estableció una prevalencia del 26,67% de infección del tracto urinario en pacientes felinos con falla renal crónica. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* (35,3% de los casos). La mayoría de los microorganismos encontrados resultaron sensibles a antibióticos de uso común tales como amoxicilina con ácido clavulánico, sulfametoxazol con trimetoprim y enrofloxacino, además de gentamicina. La presencia de infecciones del tracto urinario en los felinos con falla renal crónica determina la necesidad de realizar urocultivos en estos pacientes con la finalidad de detectar esta complicación y tratarla apropiadamente.

Palabras clave: Fallo renal crónico, infección del tracto urinario, urocultivo.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cuidado de los felinos domésticos por parte de sus propietarios alcanza gran trascendencia; es así como la expectativa de vida de los gatos ha ido aumentando proporcionalmente y junto a ello se ha visto incrementada también la prevalencia de enfermedades crónicas, siendo una de las causas más importantes de mortalidad en felinos geriátricos a nivel mundial la enfermedad renal crónica. Dentro de las potenciales complicaciones de un felino nefrópata, se ha establecido que existe un mayor riesgo a presentar infección del tracto urinario, el cual puede llegar a

producir un importante deterioro de la histología y función renal, acelerando la progresión de la falla renal.

El principal objetivo de este estudio fue determinar la proporción de felinos con fallo renal crónico que presentaran infección del tracto urinario, siendo objetivos secundarios clasificar a los pacientes diagnosticados con falla renal crónica en estadios, según la estandarización de la International Renal Interest Society (IRIS); identificar a los felinos con falla renal crónica que presentaran

¹ Médico Veterinario, Universidad de Chile. Presidente de la Asociación Chilena de Medicina Felina ACHMEFE. Hospital Veterinario de Santiago. Centro de Referencia Médico Felino Moggie cat's (lina.sanzcat@mail.com)

² Médico Veterinario, Universidad Mayor.

³ Médico Veterinario, Director Médico Hospital Veterinario de Santiago. Centro de Referencia Médico Felino Moggie cat's.

infección del tracto urinario mediante la técnica de cistocéntesis y/o pielocéntesis; identificar a los agentes etiológicos que causan infección del tracto urinario en estos pacientes y definir la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias cultivadas.

ANTECEDENTES

Enfermedad renal crónica

Cuando la enfermedad renal crónica avanza hacia una pérdida progresiva e irreversible de la función renal, se habla de falla renal crónica.¹ La falla renal crónica (FRC) es una causa común de morbilidad y mortalidad en gatos. Se trata de una declinación en la población de nefronas funcionales a un punto en el cual la tasa de filtración glomerular ya no puede alcanzar una función excretoria normal. Esto lleva a una elevación en los niveles séricos de nitrógeno ureico y de creatinina, estado conocido como azotemia. Además de estos componentes, se retienen otros solutos plasmáticos y productos del catabolismo proteico que normalmente debiesen eliminarse por la orina. Finalmente, la disfunción renal llega a tal punto en el que se genera la sintomatología asociada a la FRC, llegando a desarrollarse un síndrome urémico.^{2,3}

Aunque la signología urémica en los felinos es bastante uniforme, muchas causas deben ser consideradas, entre las que se encuentran las alteraciones congénitas, enfermedades glomerulares, daño renal agudo inducido por infecciones, isquemia o agentes nefrotóxicos, y neoplasias.^{1,4} Sin embargo, para cuando se detecta esta condición, el estudio de la histopatología renal no siempre puede identificar la causa primaria. Aún así, los hallazgos histológicos más comunes indican que la nefritis intersticial idiopática degenerativa es la causa más común de falla renal en gatos, así como en perros, la cual puede observarse en pacientes de cualquier edad, aunque su prevalencia aumenta con los años. Estos hallazgos microscópicos incluyen la presencia de fibrosis parenquimatosa, pérdida de la estructura del nefrón y un patrón inflamatorio.¹⁻⁴

La FRC en los felinos se ha estadificado según IRIS en cuatro estadios según el grado de azotemia que se observe en el paciente, específicamente de acuerdo al valor de la concentración plasmática de creatinina; existen subestadios según proteinuria e hipertensión. La estadificación de la IRIS para la falla renal crónica (FRC) felina se presenta en la tabla N° 1⁵:

Infección del tracto urinario

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la adherencia, multiplicación y persistencia de un microorganismo infeccioso en el sistema genitourinario. En estas infecciones suele participar un microorganismo bacteriano que normalmente se encuentra en el aparato genitourinario distal, aunque hongos y virus también pueden actuar.⁶

La FRC es un factor predisponente y en estos pacientes la orina debiese ser rutinariamente cultivada para descartar la presencia de una infección silente.¹ Si la infección misma puede ser la causa de un daño renal crónico, no está claro.⁴ Mayer-Roenne y colaboradores presentaron un estudio en el que se realizaron urocultivos cuantitativos en 77 pacientes felinos diagnosticados con falla renal de los cuales 17 (22%) resultaron positivos a infección del tracto urinario y de ellos solamente 4 (23,5%) presentaron signología de enfermedad del tracto urinario bajo.⁷ Otros autores describen prevalencias desde un 20 a un 30% de cultivos positivos en estos pacientes⁴, mientras que en un estudio reciente la prevalencia resultó ser un tanto menor, con una cifra de 16,9%.⁸

La normalidad del uroepitelio es un mecanismo de defensa importante para la prevención de una infección bacteriana; por lo tanto, el daño del mismo por procesos como urolitiasis, neoplasias o instrumentalización del tracto urinario aumentan el riesgo de infección. La utilización de cateterización uretral permanente es una causa destacada de infección urinaria ascendente.⁹ En la presencia de cálculos o después

Tabla N° 1: Clasificación del fallo renal crónico felino según IRIS

ESTADIO	Creatinina Plasmática (mg/dl)	Comentarios
I	<1.6	No Azotémico (Presencia de otras anormalidades renales)
II	1.6 - 2.8	Azotemia Renal Leve Signología clínica generalmente presente
III	2.8 - 5.0	Azotemia Renal Moderada Signología clínica generalmente presente
IV	>5.0	Azotemia Renal Severa Presencia de diversos signos extra-renales.

de realizarse uretrostomías perineales, debido a obstrucción uretral recurrente, las probabilidades de una infección urinaria también aumentan.^{10,11}

Se ha señalado que cualquier enfermedad o factor que resulte en pérdida de la capacidad de concentración urinaria (como en el caso de la falla renal crónica), baja frecuencia de micción o incapacidad para vaciar la vejiga al orinar incrementarán los riesgos de infección del tracto urinario. Entre las enfermedades endocrinas, el hipertiroidismo, el hiperadrenocorticismo y la diabetes mellitus también han sido asociadas con diuresis inducida e infecciones urinarias bacterianas en los gatos.^{9,12} Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 614 felinos que incluyó casos de enfermedad renal crónica, hipertiroidismo, diabetes mellitus y enfermedad de las vías urinarias bajas, se determinó que la densidad urinaria no sería un factor asociado a la presencia de infección urinaria, independiente de la enfermedad primaria⁸. El estudio de Mayer-Roenne y colaboradores tampoco determinó una asociación entre baja densidad urinaria y la detección de infección urinaria en el caso de felinos con falla renal, lo que indicaría la existencia de otros factores involucrados en la patogenia de la infección urinaria en estos pacientes⁷. Terapias con fármacos inmunosupresores como corticoides, azatioprina, ciclosporina y una amplia variedad de drogas quimioterápicas también predisponen a la infección bacteriana del tracto urinario.⁹

El desarrollo de una infección del tracto urinario depende del balance entre el agente infeccioso y la resistencia del hospedador, así como de los mecanismos de defensa de éste, que parecen tener gran importancia en la patogénesis de la infección urinaria. Estos factores incluyen una correcta y completa micción, estructuras anatómicas del tracto urinario, barreras de defensa de la mucosa uroepitelial, propiedades antimicrobianas intrínsecas de la orina e inmunocompetencia sistémica.¹³ Aunque es posible que un agente muy virulento invada un tracto urinario normal, muchas veces la infección se desarrollará sólo cuando exista un disturbio en estos factores de protección.¹⁴

La mayoría de las infecciones urinarias se producen por bacterias que emanan del tracto gastrointestinal, cruzan el perineo y colonizan los genitales externos para luego migrar en forma ascendente a través del aparato urogenital y la uretra hasta la vejiga. La migración más allá, hacia los uréteres y uno o ambos riñones puede ocurrir, pero es poco común. Por lo tanto, las bacterias rectales, perineales y genitales sirven como reservorio principal para la infección urinaria.^{6,10,14} La diseminación hematogena durante una infección sistémica no es común en caninos y felinos; aunque una obstrucción urinaria y el traumatismo renal

aumentan el riesgo de que esto suceda, por la interferencia en la microcirculación renal.^{6,14}

Las especies bacterianas que normalmente producen infección del tracto urinario son similares entre caninos y felinos. Las bacterias aerobias gramnegativas son responsables de la mayoría de los casos; las infecciones por *Escherichia coli* son las más frecuentes y este patógeno constituye de un tercio a la mitad de todos los microorganismos que se aíslan en la orina. Los cocos grampositivos como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp. son el segundo grupo principal de uropatógenos, correspondiendo de un cuarto a un tercio de los agentes implicados. Bacterias menos comunes que abarcan el restante cuarto o tercio son de los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium* y *Mycoplasma*^{6,12,15}. El hallazgo de bacterias anaerobias es raro.⁹

Litster y colaboradores además mencionan la presencia de *Staphylococcus felis* en uno de sus estudios, agente que no había sido previamente reconocido como uropatógeno, siendo el tercer agente más aislado en aquella ocasión. Este *Staphylococcus* coagulasa negativo sería muy difícil de diferenciar de otras bacterias del mismo tipo¹⁵. Otro agente reportado recientemente en cultivos de orina de pacientes felinos es *Corynebacterium urealyticum* (antes *Corynebacterium* grupo D2), el cual es un bacilo gram positivo no hemolítico hidrolizador de urea. Aunque es poco común, resulta un desafío tanto su detección como su tratamiento debido al lento desarrollo *in vitro* y a la alta resistencia antibiótica. Su presencia se ha asociado al cuadro de cistitis incrustante, patología caracterizada por la precipitación de placas de fosfato cálcico o estruvita sobre la mucosa vesical.¹⁶

Para ser un uropatógeno exitoso, las bacterias necesitan propiedades especiales que les permitan invadir y persistir en el tracto urinario, como por ejemplo, la motilidad intrínseca de algunas bacterias, que les ayuda a migrar en contra de la corriente de la orina. La habilidad de adherirse a la superficie de las células uroepiteliales también es una cualidad importante.¹⁴

El urocultivo cuantitativo, antes de iniciar una terapia antimicrobiana, es la prueba correcta para confirmar una infección urinaria. Si el paciente está recibiendo antibióticos vía sistémica, tal terapia debe descontinuarse por aproximadamente tres a cinco días antes de realizar el urocultivo, para minimizar la inhibición *in vivo* e *in vitro* del crecimiento bacteriano. Por otra parte, para facilitar la diferenciación de bacterias saprófitas contaminantes de aquellas patógenas, es necesaria una identificación exacta de la especie bacteriana,

lo que también ayudará en la selección de la terapia antibiótica.¹⁷ Ahora bien, para sospechar de una infección del tracto urinario es importante considerar los factores predisponentes. A no ser que exista septicemia, los resultados en el conteo de leucocitos debiesen observarse normales; por otro lado, si la hay, puede presentarse una leucocitosis con desviación a la izquierda. Las infecciones urinarias no provocan cambios en el perfil bioquímico. Otras evaluaciones de laboratorio en felinos pueden incluir pruebas diagnósticas para virus leucemia felino (FeLV) o virus de inmunodeficiencia felino (FIV), ambas enfermedades que comprometen el sistema inmune.¹² En muchos casos, la signología será mínima y pasará desapercibida. Cuando además existe enfermedad del tracto urinario bajo felino (FLUTD), los signos pueden incluir hematuria, polaquiuria, estranguria, dolor abdominal y periuria, pudiendo o no haber obstrucción uretral.^{10,12}

Según la dificultad de su tratamiento las infecciones del tracto urinario se clasifican en *infecciones no complicadas*, cuando no se identifican anomalías estructurales, neurológicas o funcionales subyacentes y el tratamiento de 10 a 14 días de duración con un antibiótico adecuado tiene éxito; e *infecciones complicadas*, cuando existen defectos en los mecanismos de defensa del animal o inmunosupresión⁹. La pielonefritis y la FRC son ejemplos de esta última y el tratamiento antibiótico se entrega por al menos cuatro a seis semanas.⁶ Además, en el caso de las infecciones urinarias recurrentes, éstas pueden ser clasificadas en *recaídas*, por repetición de una infección causada por el mismo microorganismo de un inicio; *reinfecciones*, por infección debida a un microorganismo diferente del inicial; y *sobreinfecciones*, las cuales suceden cuando se aísla un segundo agente bacteriano mientras el animal se halla en tratamiento antimicrobiano, el cual suele tener un alto grado de resistencia a los antibióticos.⁶

La administración de antimicrobianos es la piedra angular del tratamiento de las infecciones del tracto urinario. El antimicrobiano seleccionado debe ser fácil de administrar, asociado a pocos o ningún efecto adverso, capaz de alcanzar concentraciones en los tejidos y en la orina que superen al menos cuatro veces la concentración mínima inhibitoria del uropatógeno y que no afecte negativamente la microflora intestinal del paciente. Además, el antimicrobiano debe basarse en un estudio de antibiograma⁶. Afortunadamente, la mayoría de los antimicrobianos están presentes en la orina en concentraciones más altas que en la sangre debido a su eliminación renal; lo que significa que en un animal puede funcionar un antibiótico sobre un microorganismo detectado como resistente.¹⁰ Sin embargo, para erradicar infecciones profundas

del tejido renal (pielonefritis crónica) es necesario seleccionar un antimicrobiano que alcance altas concentraciones en orina y en sangre. Para ello, las fluorquinolonas son los antibióticos que más seguramente alcanzarán concentraciones terapéuticas en los tejidos renales de estos pacientes, aunque deben usarse con precaución en felinos debido al potencial riesgo de degeneración retiniana.¹⁸

En los felinos que además de infección del tracto urinario padecen falla renal crónica, hay una serie de consideraciones a tomar. A menudo estos pacientes tendrán historial de terapia antimicrobiana en los meses anteriores, lo que aumentará las posibilidades de tener una infección resistente; además, la infección puede ascender y existir una pielonefritis subclínica, la que debe ser detectada. Lo más recomendable en estos gatos es realizar siempre estudios de sensibilidad antimicrobiana, tratar por al menos cuatro a seis semanas y asegurar una cura bacteriológica con urocultivo cuantitativo. Si la infección recurre rápidamente, investigar la presencia de otros factores predisponentes como urolitos o tumores vesicales. Siempre se deben escoger antibióticos seguros para pacientes con compromiso de funcionalidad renal y evitar aquellas drogas neurotóxicas y/o nefrotóxicas.¹⁹

Como monitoreo del tratamiento, además del urocultivo realizado antes del tratamiento para confirmar el diagnóstico de infección del tracto urinario, existe el concepto de "urocultivo terapéutico", el cual es realizado una o más veces durante la terapia con la intención de evaluar eficientemente el tratamiento. De hecho, cuando el paciente no responde a la terapia, estos cultivos son esenciales para determinar la causa de ello. La necesidad de obtener estos urocultivos durante la terapia depende de la severidad del cuadro, las razones subyacentes del uso de antimicrobianos, los riesgos asociados a ellos y el estado general del paciente. Los beneficios de realizar estos urocultivos son comprobar a tiempo la eficacia del antibiótico, verificar una apropiada administración, detectar tempranamente la generación de resistencia bacteriana o la persistencia de la infección y proveer de justificaciones para descontinuar la terapia en el caso de fármacos potencialmente tóxicos.¹⁷

Pielonefritis felina

La pielonefritis es la inflamación de la pelvis renal y del parénquima. La etiología suele ser bacteriana y en la mayoría de los casos se trata de infecciones debidas a *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* y *Proteus spp.* Sin embargo, de los cultivos de orina no se suelen recuperar microorganismos. La infección puede originarse por ruta hematógena (endocarditis bacteriana,

abscesos, enfermedad dental), pero las evidencias experimentales sustentan la ruta ascendente desde las vías urinarias inferiores en la mayoría de los casos. El riesgo aumenta en gatos con sonda urinaria permanente y en aquellos medicados con glucocorticoides.²⁰

En cuanto a signología clínica, el felino afectado suele presentarse a consulta por FRC después de muchos meses o años de establecerse una pielonefritis subclínica, especialmente cuando es abacteriúrica. Durante el tiempo de infección activa, el gato puede estar febril, anoréxico y letárgico. Algunos gatos con fiebre de origen desconocido pueden presentar pielonefritis. Los riñones, el abdomen y el área lumbar pueden ser dolorosos a la palpación y puede haber poliuria-polidipsia. Sin embargo, muchos casos son esquivos al diagnóstico porque en ocasiones los gatos son asintomáticos, su enfermedad no es reconocida por el propietario o se realiza un diagnóstico de enfermedad urinaria inferior sobre la base de la bacteriuria. Muchos gatos que muestran signos inespecíficos de infección son tratados en forma empírica con antibióticos, sin un diagnóstico definitivo y luego se recuperan. La evidencia de la enfermedad puede ser hallada años más tarde, luego del comienzo de la FRC o en la necropsia, especialmente si la presentación es unilateral.²⁰

El diagnóstico definitivo de pielonefritis es complicado. Sólo un aislamiento bacteriano desde el parénquima renal o una muestra de orina tomada por pielocentesis guiada con ecografía o por laparatomía provee pruebas concluyentes de infección renal. El cultivo cuantitativo se indicará para documentar bacterias y obtener datos para fundamentar la selección de los agentes antimicrobianos. Como métodos complementarios, la urografía excretora revelará dilatación y despunte de la pelvis renal con falta de llenado de los divertículos colectores, dilatación del uréter proximal y disminución de la opacidad de la fase de nefrograma y del medio de contraste en el sistema colector. Los riñones a menudo están agrandados en la pielonefritis aguda y son pequeños e irregulares si la afección se vuelve crónica. El ultrasonido también es una herramienta útil para evaluar tamaño y estructura renal y ayuda a evaluar la permeabilidad de los uréteres, presencia de cálculos, neoplasias, quistes u otras anormalidades. Mediante esta técnica, la pielonefritis activa se observa con dilatación de la pelvis renal y un borde mucoso hiperecoico dentro de la pelvis o del uréter proximal. La intensidad de este patrón disminuirá, pero persistirá durante meses o años luego de la resolución de la infección activa.^{9,12,18,20,21}

La terapia primaria comprende fármacos antimicrobianos, los cuales deben administrarse

durante cuatro a seis semanas o más. Si además existe azotemia, se indica la fluidoterapia endovenosa y el tratamiento destinado a la falla renal. El monitoreo del tratamiento para una infección del tracto urinario bajo se aplica también para la pielonefritis. Los antibióticos deben mostrar actividad en el antibiograma, ser bactericidas, alcanzar buenos niveles en suero y orina y no ser nefrotóxicos. Aún así, las concentraciones elevadas de antibióticos en suero y orina no necesariamente aseguran altos niveles tisulares dentro de la médula renal, de modo que es complicado erradicar la pielonefritis crónica. Debido a ello, algunos casos pueden requerir medicación de por vida, pudiendo ser un programa de manejo efectivo alternar fármacos no nefrotóxicos cada mes.²⁰

El pronóstico de la pielonefritis felina varía con el estadio y la magnitud de la enfermedad. Los gatos diagnosticados durante la fase aguda temprana que son tratados en forma agresiva tienen buen pronóstico. Sin embargo, esta patología en general causa cierto daño renal permanente. El gato debe ser supervisado en forma periódica para detectar el comienzo temprano de insuficiencia o falla renal. En los gatos con nefrolitos la resolución es poco probable, a menos que los cálculos sean eliminados. No obstante, la nefrotomía causa daño renal permanente significativo. Los antimicrobianos a largo plazo suelen representar una mejor alternativa.²⁰

MATERIALES Y MÉTODO

En este estudio, el material biológico correspondió a 60 pacientes felinos sin distinción de raza, sexo o edad presentados a consulta y diagnosticados con fallo renal crónico. Los pacientes seleccionados debían tener un examen de perfil bioquímico que demostrara un estado de azotemia (es decir, niveles de creatinina sérica mayores a 1,6 mg/dl) y un uranálisis en el cual la densidad urinaria fuera menor a 1.035, medida con refractómetro. También se incluyeron en el estudio los felinos con estadio I de falla renal no azotémicos, en los cuales la densidad urinaria resultó menor a 1.035 con presencia de otras anormalidades renales, como por ejemplo a la ecografía. Se excluyeron aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento antimicrobiano hace menos de cinco días o fluidoterapia hace menos de 48 horas. Estos pacientes fueron escogidos desde el Centro de Referencia Médico Felino Moggie Cat's, el Hospital Veterinario de Santiago y la clínica veterinaria de urgencias VET'S.

La metodología en este estudio comprendió la toma de una muestra de orina de los pacientes seleccionados a partir de la vejiga mediante la técnica de cistocentesis. Se realizó un examen de

ecografía abdominal a los pacientes y, en aquellos casos en los que se detectó un grado de dilatación en la pelvis renal, se procedió a tomar la muestra desde ella (técnica de pielocéntesis).

A partir de las muestras de orina obtenidas se realizaron cultivos bacteriológicos cuantitativos en Unidades Formadoras de Colonias (UFC), realizándose luego un estudio de antibiograma sobre las muestras positivas (se consideró positivo sobre 100 UFC). Para esto se utilizó una serie estándar de siete antibióticos de uso común, los cuales fueron amoxicilina asociada a ácido clavulánico, cefadroxilo, cefuroxime, sulfametoxazol asociado a trimetoprima, doxiciclina, enrofloxacino y gentamicina. En los casos en que la especie bacteriana fuese resistente a estos antimicrobianos, se agregarían otros fármacos al estudio, según criterio del laboratorio. Estos exámenes fueron procesados por el laboratorio veterinario VETLAB.

Para la evaluación de los pacientes se utilizó una hoja de registro bajo la cual se caracterizó la muestra de acuerdo a sexo, raza y rangos etarios según Caney,²² quien los separa en rangos de gatito, junior, prime, maduro, senior y geriátrico. Se registraron los valores de creatinina sérica (mg/dl), nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dl), densidad urinaria, estadio IRIS de falla renal crónica, resultados del urocultivo y de los antibiogramas, según correspondió, junto con otras observaciones (como signología clínica en los casos positivos).

Para la determinación del tamaño muestral, se utilizó la fórmula de prevalencia crítica²³, que requiere del establecimiento de una hipótesis nula o H_0 , planteándose una prevalencia poblacional de infección del tracto urinario en felinos con FRC mayor o igual al 20%, dado que los antecedentes internacionales señalan que tal prevalencia es de un 20 a un 30%. La hipótesis alternativa o H_1 , por otro lado, plantea que la prevalencia de infección del tracto urinario en felinos con fallo renal crónico es menor al 20%. Para la comprobación de esta hipótesis se realizó un muestreo piloto utilizando esta fórmula, la cual determinó una cantidad necesaria de 14 felinos. La fórmula señalada se presenta a continuación:

$$n = \frac{\log a}{\log q}$$

Donde: n = tamaño muestral

$a = 1 - \text{nivel de confianza del } 95\% (1 - 0.95)$

$q = 1 - \text{prevalencia estimada del } 20\% (1 - 0.20)$

Esta fórmula se utiliza en muestreos donde el objetivo es detectar una enfermedad específica cuando se posee una prevalencia sospechada. Esto quiere decir que con una prevalencia estimada del

20%, existe un 95% de probabilidades de detectar la enfermedad (infección del tracto urinario) muestreando 14 animales; en otras palabras, si de los 14 gatos del muestreo piloto se hallaron uno o más urocultivos positivos, la prevalencia poblacional de las infecciones urinarias en gatos con FRC es igual o mayor al 20%.

Una vez realizado este muestreo piloto, se encontraron dos individuos positivos a infección urinaria y se logró confirmar la hipótesis nula. Sin embargo, este muestreo se continuó realizando con el fin de caracterizar mejor a estos pacientes, hasta alcanzar un total de 60 felinos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis descriptivo de la muestra

De un total de 60 felinos diagnosticados con falla renal crónica, 31 de ellos fueron hembras (51,67%) y 29 fueron machos (48,33%). Esta similitud en las frecuencias de presentación de falla renal también se indica en la literatura, ya que se ha observado que esta patología afecta a ambos sexos por igual, sin predisposiciones descritas para ningún género²⁴.

Seis razas fueron incluidas entre los pacientes de este estudio por presentar falla renal: doméstico de pelo corto o DSH (31 casos), doméstico de pelo largo o DLH (18 casos), persa (6 casos), exótico de pelo corto (2 casos), siamés (2 casos) y sagrado de birmania (1 caso). Más de la mitad de los felinos fueron DSH (51,67%), seguidos por la raza DLH (30%). En cuanto a predisposición racial en felinos con falla renal, la literatura consultada parece no establecer tales diferencias, aunque sí describe predisposición en ciertas razas puras y su descendencia para patologías específicas renales como el síndrome de riñón poliquístico para el persa y la amiloidosis renal para abisinios, orientales de pelo corto y siameses⁴. Por otro lado, en Santiago de Chile no existe un estudio demográfico actualizado acerca de la cantidad de felinos domésticos y las razas que existen, pero al observar la casuística de las clínicas veterinarias, la mayoría de los pacientes felinos recibidos corresponden a razas domésticas. Las razas puras más comunes son persa y siamés.

La edad de los felinos muestreados abarcó desde los 18 meses hasta los 22 años de edad, siendo la media de 8,9 años. Los pacientes fueron distribuidos en rangos etarios, los cuales fueron "Gatito": menor a seis meses (sin casos), "Junior": siete meses a dos años (dos casos), "Prime": tres a seis años (19 casos), "Maduro": siete a 10 años (20 casos), "Senior": 11 a 14 años (12 casos) y "Geriátrico": 15 o más años (siete casos). En frecuencia, la mayor parte de los pacientes

correspondió al rango "Maduro" (33,33%), seguido por el rango "Prime" (31,67%). Del total de felinos, un 65% correspondió a pacientes de siete o más años. Esto no difiere de los resultados obtenidos en otros estudios, como en una investigación en felinos con FRC, en donde un 53% de los felinos eran mayores a siete años, existiendo un rango de nueve meses a 22 años de edad.¹

De los 60 pacientes diagnosticados con FRC, 10 felinos fueron catalogados dentro del estadio I de enfermedad renal crónica (16,67% del total), 30 gatos dentro del estadio II (50%), seis casos dentro del estadio III (10%) y 14 pacientes correspondieron al estadio IV (23,33%). Como se podrá notar, más de un 60% de los casos estudiados fueron felinos dentro de los estadios iniciales de enfermedad, lo que concuerda con algunos autores que señalan que los felinos tienden a ser diagnosticados con falla renal crónica dentro de los estadios I y II de IRIS⁴.

La prevalencia de ITU en los felinos con FRC de la muestra fue de 26,67%, con dieciséis casos positivos de sesenta. El error estándar de la muestra fue de 5,71%.

Del total de 31 hembras, 12 resultaron ser positivas a ITU (38,71%), 10 se diagnosticaron mediante la técnica de cistocentesis y dos mediante pielocentesis, lo que significa que en estas últimas el diagnóstico inequívoco fue de pielonefritis. Del total de 29 machos, cuatro resultaron positivos a ITU (13,79%), siendo todos muestreados mediante la técnica de cistocentesis. La mayoría de los felinos positivos a ITU resultaron ser hembras (75%), lo que se explica por razones anatómicas debido a la mayor facilidad con la cual los microorganismos provenientes del perineo y tracto gastrointestinal atraviesan la uretra femenina, más corta y ancha que la masculina, colonizando así el tracto urinario^{8,16}.

Dentro de cada raza, siete DSH tuvieron urocultivos positivos (22,58%), seis de los DLH (33,33%), ningún persa, ambos exóticos (100%) y un siamés (50%), mientras que el sagrado de birmania resultó negativo a ITU. Del total de animales diagnosticados con infección urinaria, más del 75% de los casos se trataron de razas domésticas (43,75% para los DSH y 37,5% para los DLH). Con respecto a esto no se describe una mayor frecuencia de infección del tracto urinario en algunas razas por sobre otras.

En cuanto a los rangos etarios, en el rango "Junior" no se encontraron casos de infección del tracto urinario y, entre los urocultivos positivos, un 43,75% correspondieron a gatos del rango "Maduro" (siete casos), un 25% del rango "Prime" (cuatro casos) y el restante 31,25% se dividió entre

el rango "Senior" (tres casos) y el rango "Geriátrico" (dos casos). Se observó que en los felinos de mayor edad la proporción de casos que presentaban infección fue mayor que en los jóvenes, y que el 75% de los casos positivos fueron felinos mayores de siete años. Varios autores señalan que existe una mayor predisposición a presentar infección del tracto urinario en felinos mayores de 10 años y que esto va aumentando con la edad, probablemente debido a una baja inmunidad.^{1,8,12,15}

Dentro de cada estadio, las frecuencias de presentación de ITU fueron variables con un 30%, 26,67%, 33,33% y 21,43% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente. La mitad de los casos de ITU correspondieron a felinos en estadio II, un 18,75% correspondió al estadio I y otro 18,75% para el estadio IV. Por otro lado, el estadio III dio cuenta del 12,5% de los casos de ITU. No se observó una asociación clara entre el estadio de IRIS de fallo renal crónico y la presencia de infección urinaria y, aunque la mitad de los casos positivos a infección se trataron de felinos en estadio II, esto se debió a que la mitad de los pacientes de la muestra correspondían a este estadio. Esto concuerda con el estudio de Bailiff y colaboradores en donde no se observó relación entre el nivel de creatinina sérica e infección del tracto urinario.⁸

De un total de 60 muestras de orina, 19 urocultivos resultaron positivos a la presencia de agentes bacterianos. De estos casos, 16 se consideraron como infecciones verdaderas y tres casos se consideraron como contaminaciones, ya que no alcanzaron el número de UFC determinante de infección del tracto urinario. Aunque un conteo bacteriano de una muestra tomada por cistocentesis debe ser mayor a 1000 UFC/ml para ser considerada significativa,¹² en este estudio el laboratorio consideró como máximo un recuento mayor a 100 UFC/ml, por lo que todos los conteos superiores a este valor debieron considerarse significativos. En todo caso, lo anterior se justifica bajo la base de que la orina tomada a partir de una cistocentesis debiese ser estéril, y que cualquier crecimiento bacteriano implicaría una infección del tracto urinario. En el caso de aquellas muestras clasificadas como "contaminación", una causa poco probable de su origen corresponde a puncionar un asa intestinal, lo cual se descarta al haber sido muestreados con guía ecográfica,²⁵ en cuyos casos el conteo de UFC resultó ser menor a cien, o bien más probablemente, por contaminación con la piel al momento de la punción.

Cincuenta y ocho urocultivos fueron realizados a partir de orina extraída por la técnica de cistocentesis, obteniéndose 14 muestras positivas con un conteo mayor a 100 UFC/ml (24,14%). De estos cultivos, se lograron aislar 15 agentes

bacterianos. En estos casos y cuando no existe evidencia ecográfica o pielográfica de pielonefritis o cistitis, no es posible definir si el origen de la infección es renal (pielonefritis), ureteral o vesical (cistitis). Para diferenciarlos, un urocultivo de tejido (muestra de biopsia para cultivo) entrega el diagnóstico definitivo, pero corresponde a un procedimiento poco utilizado en la clínica práctica por sus costos y complicaciones.^{20,21}

Dos urocultivos fueron realizados a partir de orina extraída mediante la técnica de pielocentesis guiada con ecografía. En ambos casos se aislaron bacterias por sobre las 100 UFC, constituyendo ambos casos de pielonefritis confirmada por este examen.

Dentro de los 16 casos de infección urinaria verdadera, se aislaron 17 agentes bacterianos, aislándose en uno de los pacientes dos especies bacterianas diferentes. En el caso de esta infección mixta, se aislaron las especies *Streptococcus grupo D* y *Staphylococcus intermedius*. (Tablas N°2 y N°3).

Tabla N° 2: Resultados de los microorganismos aislados en los urocultivos.

Especies bacterianas aisladas	Nº de casos	%
<i>Escherichia coli</i>	6	35,29%
<i>Staphylococcus intermedius</i>	3	17,65%
<i>Enterococcusfaecalis</i>	2	11,76%
<i>Streptococcus grupo D</i>	2	11,76%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11,76%
<i>Staphylococcus coagulasa</i>	1	5,88%
<i>Klebsiella spp.</i>	1	5,88%
Total	17	100%

Tabla N° 3: Microorganismos aislados según clasificación bacteriana.

Tipos bacterianos	Nº de casos	%
Bacilos gram negativos	9	52,94%
Cocáceas gram positivo	8	47,06%
Total	17	100%

Aproximadamente, la mitad de los microorganismos aislados en los urocultivos correspondió a bacilos gram negativos y la otra mitad a cocáceas gram positivas. Esto coincide en cierta medida con lo descrito por Bartges en cuanto a las proporciones de bacilos gram negativos,¹² mientras que la cantidad de cocáceas gram positivas coincide más con los resultados de Litster y colaboradores,¹⁵ pues se aislaron en más de un tercio del total.

En los casos de urocultivos obtenidos por cistocentesis, se aislaron bacterias de todas las especies mencionadas anteriormente. En los casos

de pielonefritis, por otra parte, las especies aisladas fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*. Aunque muchas veces la pielonefritis felina se debe a infecciones por *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* y *Proteus spp.*; este estudio indicó que otras especies bacterianas también pueden ascender desde las vías urinarias bajas e invadir el tejido renal.²⁰

Se realizaron 17 antibiogramas a partir de 16 urocultivos positivos a infección del tracto urinario, utilizándose siete antibióticos diferentes en cada urocultivo. En cinco casos el cefuroxime fue reemplazado por cloranfenicol y, en el caso de la infección doble, se utilizaron otros fármacos antibióticos debido a que ambas bacterias resultaron resistentes a la mayoría de los antimicrobianos básicos.

Los resultados del antibiograma con la sensibilidad de las bacterias aisladas se presentan en la Tabla N° 4.

Como fue posible determinar, la mayoría de los microorganismos aislados fueron sensibles a enrofloxacino y a gentamicina. Para pacientes con falla renal, sin embargo, el uso de gentamicina no es de primera elección. Se ha descrito que la unión de aminoglucósidos a los lisosomas de las células del túbulo proximal produce una reducción de la actividad de fosfolipasas, ocasionando acumulos de fosfolípidos, fosfolipidosis lisosomal y necrosis tubular aguda con pérdida de tejido funcional al largo plazo.²⁶ Los factores de riesgo incluyen una terapia prolongada (mayor de siete a 10 días), depleción de electrolitos como sodio o potasio, depleción de volumen plasmático y enfermedad renal pre-existente. Por lo tanto, antes de su administración se debe evaluar la funcionalidad renal y, en casos de falla renal crónica, utilizarlo juiciosamente y sólo cuando no haya otra alternativa.²⁷ Con el enrofloxacino también hay consideraciones ya que en pacientes con baja funcionalidad renal se ha especulado que las fluorquinolonas tienden a acumularse, lo que requiere un estricto monitoreo de la dosis y de la posible aparición de midriasis por degeneración retiniana.¹⁰ En este caso, otras fluorquinolonas como marbofloxacino, disponible en Chile, podrían ser una mejor opción para felinos con fallo renal, como lo recomiendan algunos autores.¹⁹

Ya que la presencia de una infección urinaria en pacientes con FRC representa un alto riesgo de afectar el tejido renal y produce más daño y pérdida de la funcionalidad, el tratamiento para ésta debe ser agresivo. Por lo tanto, el urocultivo es un examen esencial para confirmar el diagnóstico, escoger el antibiótico más adecuado y asegurar con ello una cura microbiológica.²⁴ Sin embargo, mientras se

Tabla N° 4: Resultados de los antibiogramas según cada especie bacteriana.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus grupo D</i>	<i>Staphylococcus coagulase</i>	<i>Staphylococcus intermedius</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
Bacterias halladas							TOTAL
Número	6	2	2	1	2**	3***	1 17
Sensibilidad Antibiótica:							
Amoxi + Clavulánico	4	0	2	1	1	2	1 11
Cefadroxilo	5	0	1	1	0	2	1 10
Cefuroxime	3*	0	1	1	0	2	0 7
Cloranfenicol	3*	-	-	-	1	1	- 5
Cotrimoxazol	5	0	0	1	0	1	1 8
Doxiciclina	6	0	0	1	1	2	0 10
Enrofloxacino	6	2	2	1	1	2	1 15
Gentamicina	6	2	2	1	1	2	1 15

* Tres casos de *Escherichia coli* fueron evaluados con Cefuroxime y en los otros tres casos este fármaco fue reemplazado con Cloranfenicol (según criterio del laboratorio). Esto significa que *Escherichia coli* fue sensible en todos los casos a uno u otro antimicrobiano.

** Un caso de *Streptococcus* grupo D fue sensible exclusivamente a Doxiciclina y Cloranfenicol, por lo que se agregaron otros antibióticos en el antibiograma, resultando sensible además a Linezolid, Vancomicina y Tigeciclina.

*** Un caso de *Staphylococcus intermedius* fue resistente a todos los antibióticos del recuadro, por lo que debieron utilizarse otros fármacos, resultando sensible sólo a Nitrofurantoína, Linezolid, Vancomicina y Tigeciclina.

obtienen los resultados de esta prueba, a menudo es necesario aplicar un tratamiento empírico¹⁰. Según los resultados obtenidos en este estudio, las opciones más prácticas son el uso de fluorquinolonas como enrofloxacino o marbofloxacino y de penicilinas potenciadas como amoxicilina con ácido clavulánico. A estos resultados se ajusta además la recomendación de utilizar fármacos bactericidas en pacientes con disfunción renal.²⁴

En cuanto a los antimicrobianos apropiados para las cocáceas multi-resistentes, éstos son fármacos utilizados en medicina humana en casos de infecciones nosocomiales resistentes a drogas de uso común. Linezolid es utilizada cuando vancomicina no resulta apropiada, especialmente en casos de gram positivos como enterococos y estreptococos. No hay publicaciones de su utilización en animales domésticos.^{28,29} De vancomicina tampoco existen muchos reportes clínicos de su uso en medicina veterinaria y debido a que su eliminación es por filtración glomerular, su dosis debe ser ajustada en pacientes nefrópatas.³⁰ La tigeciclina, por su parte, no ve su farmacocinética alterada por la

función renal y por lo tanto, podría resultar una opción segura en casos de falla renal crónica; sin embargo tampoco existen estudios publicados de su administración en animales domésticos.^{30,31}

En el caso de nitrofurantoína, su eliminación renal favorece la presentación de efectos adversos como polineuritis en pacientes con falla renal, por lo que no se recomienda en estos pacientes; además, su concentración sérica es baja y en patologías como pielonefritis su efectividad será pobre.^{32,33}

De los 14 felinos positivos a infección urinaria por cistocétesis, cinco (dos hembras y tres machos) tenían registro de signología clínica característica de enfermedad del tracto urinario inferior, lo que incluyó disuria, estranguria, periuria y/o hematuria. Dos de ellos correspondieron a machos con historial de obstrucción urinaria y tres eran pacientes que sufrían de paraplejia debido a lesiones medulares anteriores, observándose continencia o incontinencia urinaria, según la localización de la lesión y cambios ecográficos propios de cistitis. (Tabla N° 5).

Tabla N° 5: Número de felinos con infección del tracto urinario (ITU) con presencia de signología clínica asociada a tracto urinario bajo.

Felinos con ITU	Nº de casos	%
Presencia de signología clínica	5	31,25%
Sin signología clínica	11	68,75%
Total	16	100%

Sólo un grupo modesto de felinos con infección del tracto urinario presentó la signología descrita del síndrome urológico felino. Esto concuerda con autores y estudios realizados internacionalmente en felinos con y sin signología clínica que resultaron positivos a infección del tracto urinario.^{7,14,15}

Además, es importante recordar que esta signología tampoco es exclusiva de infección, pues muchos procesos inflamatorios del tracto urinario, tales como neoplasia o urolitiasis, pueden producir disuria, periuria, hematuria y/o estranguria, entre otros signos, por lo que es imprescindible diferenciarlos.¹⁷ En este estudio no se determinó el número de felinos negativos a infección con signología clínica de vías urinarias bajas.

Resultó interesante descubrir que algunos de los casos en que la ecografía asociada determinó cistitis también tenían un factor predisponente diferente de la falla renal, que fue la presencia de una lesión medular con la consecuente incontinencia/continencia urinaria. Esto resulta también un factor que favorece el ingreso y colonización bacteriana, debido al estasis constante de orina dentro de la vejiga, ya que el vaciamiento completo y normal de orina desde la vejiga forma parte de los factores protectores contra la infección urinaria.¹³

Los dos felinos con diagnóstico inequívoco de pielonefritis, por su parte, presentaron los signos radiográficos y ecográficos característicos de dilatación de la pelvis renal, uno de ellos con la presencia de urolitos en uno de los uréteres, lo que se ha descrito como posible causa favorecedora de infección renal.^{20,21} Al hemograma no presentaron ningún signo característico de pielonefritis, excepto una leve leucopenia en uno de los casos, condición que puede generarse por otras patologías concomitantes. Estos resultados dan cuenta de la naturaleza subclínica de esta enfermedad y de la importancia de realizar exámenes complementarios como ecografía abdominal o radiografías simples y contrastadas.

En resumen, la mayoría de los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con la literatura disponible en libros, publicaciones y estudios científicos acerca de los pacientes felinos con fallo renal crónico y especialmente con aquellos

que además presentan infección del tracto urinario, ya sea cistitis bacteriana o pielonefritis. En la realización de esta investigación no se encontró información nacional acerca de este tema en particular, aunque sí existen varias tesis y publicaciones en torno al fallo renal crónico en felinos. Por ello se considera que es necesario ampliar el conocimiento nacional acerca de esta temática y realizar pruebas clínicas controladas en pacientes felinos con infección del tracto urinario y su asociación con otras patologías como la enfermedad renal. Resultaría interesante evaluar algún tratamiento antimicrobiano efectivo en cuanto a tiempo de administración, dosis y ritmo horario, especialmente para pacientes con disfunción renal y junto con esto determinar el mejor manejo diagnóstico y terapéutico a realizar en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francey, T. y Schweighauser, A. Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*. 2008; 18(2): 2-7.
2. Sparkes, A.H. Chronic Renal Failure in the Cat. Proceeding of the 31st World Small Animal Veterinary Congress; 2006; Prague, Czech Republic.
3. Wolf, A.M. Chronic Progressive Renal Disease in the Cat: Recognition and Management. The North American Veterinary Conference Proceedings; 2006; Ithaca, NY.
4. Chew, D.J y DiBartola S.P. Cats with Chronic Renal Failure (CRF) – How different than CRF in Dogs. Congreso Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA); 2007; Sydney, Australia.
5. IRIS (International Renal Interest Society). Staging of CKD. International Renal Interest Society Guidelines, 2006. Disponible en: http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml. (Consultado Agosto 16, 2009).
6. Ettinger, S.J. y Feldman, E.C. Sección XVIII: Aparato Urinario. En: Ettinger, S.J. y Feldman, E.C. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Sexta edición, Volumen 2, Elsevier. España, 2007: 1716-1879.
7. Mayer-Roenne, B.; Goldstein, R.E. y Erb, H.N. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007; 9: 124-132.
8. Bailiff, N.L.; Westropp, J.L.; Nelson, R.W.; Sykes, J.E.; Owens, S.D. y Kass, P.H. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology*. 2008; 37: 317-322.
9. Grauer, G.F. y Ross, L. Urinary Tract Infections: Top Ten Questions Addressed. The North American Veterinary Conference Proceedings; 2006; Ithaca, NY.

10. Gerber, B. Urinary Tract Infection – a European Perspective. Hill's European Symposium on Advances in Feline Medicine; 2006; Bruselas, Belgium.
11. Westropp, J.L. How I approach cats with lower urinary tract signs. *Veterinary Focus*. 2007; 17(1): 10-17.
12. Bartges, J.W. Bacterial Urinary Tract Infections. The North American Veterinary Conference Proceedings; 2007; Ithaca, NY.
13. Osborne, C.A. y Lees, G.E. Bacterial infections of the canine and feline urinary tract. En: Osborne, C.A. y Finco, D.R. (eds). *Canine and feline nephrology and urology*. Williams y Wilkins. Baltimore; 1995: 759-797.
14. Senior, D. Urinary Tract Infection. Proceeding of the 31st World Small Animal Veterinary Congress; 2006; Prague, Czech Republic.
15. Litster, A.; Moss, S.; Platell, J. y Trott, D.J. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats—Urinalysis and culture findings. *Veterinary Microbiology*. 2009; 136(1): 130-134.
16. Litster, A.; Thompson, M.; Moss, S. y Trott, D.J. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem (en imprenta). *The Veterinary Journal*. 2009.
17. Lulich, J.P. y Osborne, C.A. Urine culture as a test for cure: why, when, and how? *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 2004; 34: 1027-1041.
18. Polzin, D. Difficult urinary tract infections. 56° Congresso Internazionale Multisala Società Culturale Italiana Veterinari per Animali da Compagnia (SCIVAC); 2007; Rimini, Italia.
19. Elliot, J. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. 62° Congresso Internazionale Multisala Società Culturale Italiana Veterinari per Animali da Compagnia (SCIVAC); 2009; Rimini, Italia.
20. Norsworthy, G.D. Capítulo 108: Pielonefritis. En: Norsworthy, G.D; Crystal, M.A.; Fooshee Grace, S. y Tilley, L.P. *El Paciente Felino*. 3° Edición. Intermédica. Argentina, 2009: 245-246.
21. Zoran, D.L. Cat with signs of gastrointestinal tract disease: The cat with signs of acute vomiting. En: Rand, J. *Problem-based Feline Medicine*. Elsevier. Internacional Saunders, 2006: 645-646.
22. Caney, S. Weight loss in the elderly cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009; 11(9): 738-746.
23. Cepanço(OPS). Procedimientos para estudios de prevalencia por muestreo. Nota técnica 18. 1979; 1: 28-29.
24. Barber, P.J. The Kidney. En: Chandler E.A.; Gaskell C.J y Gaskell R.M. *Feline Medicine and Therapeutics*. Third edition. Blackwell Publishing. UK, 2004: 281-323
25. Cotard, J.P. Urinary Sampling. International Renal Interest Society, 2001. Disponible en: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education04.shtml> (Consultado Agosto 16, 2009).
26. Bledsoe, G.; Shen, B.; Yao, Y.; Hagiwara, M.; Mizell, B.; Teuton, M.; Grass, D.; Chao, L. y Chao, J. Role of Tissue Kallikrein in Prevention and Recovery of Gentamicin-Induced Renal Injury. *Toxicological Sciences*. 2008; 102(2): 433-443.
27. Papich, M.G. Drugs and the kidneys: Preventing and Managing their potential adverse effects. The North American Veterinary Conference Proceedings; 2005; Orlando, Florida.
28. Dowling, P.M. Miscellaneous Antimicrobials: Ionophores, Nitrofurans, Nitroimidazoles, Rifamycins, Oxazolidinones and others. En: Prescott, J.F.; Baggot, J.D. y Walker, R.D. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Tercera edición. Iowa State University Press. E.E.U.U, 2000: 295.
29. Papich, M.G. Solving Problems in Therapy: New drugs, New Approaches for Antimicrobial Therapy. The North American Veterinary Conference Proceedings; 2005; Orlando, Florida.
30. Giguère, S. Tetracyclines and Glycylcyclines. En: Prescott, J.F.; Baggot, J.D. y Walker, R.D. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Tercera edición. Iowa State University Press. E.E.U.U, 2000: 239.
31. Curcio, D.J. y Istúriz, R.E. Tigeciclina, la primera glicilciclina. *Rev Panm Infectol*. 2006; 8: 35-42.
32. Gilbert, D.N. Urinary Tract Infections in Patients with Chronic Renal Insufficiency. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 1: 327-331.
33. Merck & Co., Inc. Nitrofurans. The Merck Veterinary Manual, 2008. Disponible en: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/191283.htm> (consultado Diciembre 8, 2009).