

## Artículo Original: Injuria renal aguda inducida por sepsis en perros. Reporte de cuatro casos.

Original Article: Acute kidney failure by sepsis in dogs four cases.

Joaquín Illanes<sup>1</sup>, Karol Campos<sup>1</sup>, Estefanía Seitz<sup>2</sup>.

Recibido: 22 Julio 2016

Aceptado: 05 de Octubre 2016

### Resumen:

La injuria renal es una de las complicaciones que aumentan la mortalidad en pacientes sépticos a nivel mundial tanto en medicina humana como veterinaria. Recientemente se ha destacado el rol de la sepsis como una de las causas más importantes de daño renal. El diagnóstico se puede establecer mediante la historia del paciente, alteración en los resultados laboratoriales de función renal y la identificación de un foco séptico. El diagnóstico y manejo temprano de la etiología de la injuria renal aguda tiene profundo impacto en la sobrevida de los individuos afectados.

**Palabras clave:** Injuria renal inducida por sepsis, sepsis, creatinina.

### Introducción

Actualmente el término injuria renal aguda (IRA) ha reemplazado a la antigua denominación de insuficiencia renal aguda, la que hacía referencia al daño renal ocurrido en un corto periodo, con el fin de lograr describir mejor los cambios fisiopatológicos y la duración de las distintas fases de la lesión.<sup>1</sup> La injuria renal aguda consta de cuatro fases, comenzando inmediatamente luego de ocurrido el daño y terminando con la etapa de recuperación del mismo.<sup>2</sup> Hay muchas causas posibles de IRA en perros y gatos, las cuales influyen en el pronóstico y terapia seleccionada. Dentro de las principales causas encontramos fenómenos isquémicos, infartos, toxinas, enfermedades infecciosas, drogas, hipercalcemia, hiperviscosidad, síndrome de disfunción multiorgánica, pancreatitis aguda y sepsis.<sup>3,4</sup>

La sepsis corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas complejas secundarias a

### Abstract:

*Renal injury is one of the complications that increase mortality in septic patients worldwide in both human and veterinary medicine. Recently highlighted the role of sepsis as one of the most important causes of kidney damage. The diagnosis can be established by patient history, laboratory results impaired renal function and identification of a septic focus. Early diagnosis and etiology of acute renal injury management has profound impact on the survival of affected individual.*

**Keywords:** induced sepsis, sepsis, creatinine renal injury.

una excesiva y desregulada respuesta inmune del huésped a la infección.<sup>5</sup> El síndrome de disfunción multiorgánica (SDOM) es la principal causa de muerte en los pacientes sépticos<sup>5</sup>, siendo la injuria renal aguda la disfunción orgánica más precoz y frecuente durante la sepsis, y que se asocia con una mayor mortalidad.<sup>3</sup>

En un estudio publicado en el 2010, se analizó una muestra de 114 pacientes con sepsis abdominal de los cuales el 12% presentó injuria renal aguda y sólo el 14 % de éstos logró sobrevivir hasta el alta médica, mientras que la supervivencia de aquellos individuos que no presentaron disfunción renal fue posible hasta en un 84%.<sup>6</sup> La lesión renal aguda séptica es la forma más común de falla renal aguda en pacientes en cuidados intensivos a nivel mundial. Su patogenia ha sido tradicionalmente atribuida por una isquemia secundaria a la disminución del gasto cardíaco e hipotensión, lo que conduce a una vasoconstricción renal sostenida provocando consecuentemente isquemia renal.<sup>5</sup> Este paradigma

se apoya en el hecho de que muchos pacientes que desarrollan injuria renal aguda lo hacen en el marco de la inestabilidad hemodinámica y también por la evidencia de que el flujo sanguíneo renal disminuye y la resistencia vascular renal se encuentra aumentada en estos pacientes. Actualmente la evidencia en modelos animales muestra que el flujo sanguíneo renal puede variar según cada paciente, presentándose normal, disminuida o aumentada. Recientes estudios experimentales sugieren que la lesión inmunomedida puede ser la causa más probable de disfunción de las células tubulares.<sup>7</sup>

En la injuria renal inducida por sepsis es posible encontrar una marcada reducción de la función renal acompañada de leves cambios histológicos y escasos focos de necrosis, lo que se contrasta con los hallazgos histopatológicos observados en riñones que han sufrido injuria renal aguda por noxas isquémicas o tóxicas, donde es posible encontrar focos difusos y extensos de necrosis. Estos datos sugieren que la patogenia de la injuria renal aguda es compleja y puede diferir de acuerdo con la etiología desencadenante.<sup>7</sup>

Los objetivos de este estudio son describir la fisiopatología de injuria renal aguda inducida por sepsis, el análisis de 4 casos clínicos tratados en el Hospital Veterinario de Santiago y describir el tratamiento para este tipo de pacientes bajo el consenso actual modificado para medicina veterinaria. La importancia clínica de este estudio radica en alertar al profesional veterinario acerca del manejo temprano ante la evidencia de un foco séptico y considerar la posible injuria renal desde el abordaje inicial del paciente.

### Materiales y métodos:

La inclusión de casos para este estudio incluyó signos clínicos de shock séptico, tales como: fiebre, tiempo de relleno capilar aumentado

Tabla 1:

Estadio IRA	Creatinina mg/dl	Descripción
Estadio I	<1,6	IRA no azotemica IRA con respuesta a volumen Historia, lab clin, imágenes $\text{Cr} \geq 0,3 \text{ mg/dl}$ en 48 hr.
Estadio II	1,6 – 2,5	IRA leve Historia, lab clin, imágenes Leve o progresiva azotemia
Estadio III	2,6 – 5	IRA Moderada a severa
Estadio IV	5,1 – 10	IRA documentada y aumento de severidad de la azotemia
Estadio V	>10	Y falla renal

o disminuido, hipotensión, taquicardia y un foco séptico evidente (ej.: herida infectada, absceso, presencia de secreciones purulentas, etc.)

Para la determinación de injuria renal aguda en este estudio se utilizó la clasificación IRA, con el objetivo de estandarizar la enfermedad renal (tabla 1).<sup>8</sup>

Se consideró injuria renal aguda cuando la creatinina sérica mostró estar sobre el intervalo de referencia del perfil bioquímico o cuando hubo un registro de oligoanuria (producción de orina menor a 0.5 ml/kg/hr).<sup>2,3</sup> Los pacientes incluidos fueron sometidos a análisis hematológicos al ingreso y, a lo menos, tuvieron un perfil bioquímico control a los siete días desde su tratamiento. Se incluyó además, la medición de la densidad urinaria y producción de orina durante su estadía en el hospital. También se cultivaron muestras desde los focos sépticos de los pacientes estudiados, con su análisis de sensibilidad a antibióticos, con el fin de guiar la terapia antimicrobiana. Todos los pacientes fueron manejados según el actual consenso para pacientes caninos que padecen injuria renal aguda, sin importar el origen.<sup>2</sup> Los datos recopilados fueron realizados por el médico veterinario a cargo del paciente al ingreso y, las subsecuentes evaluaciones, por un profesional especialista en nefro-urología veterinaria, hasta el alta de cada uno de los pacientes estudiados.

### Resultados:

Los pacientes incluidos en este estudio consistieron en: una hembra castrada mestiza de cuatro años de edad (caso 1); hembra entera mestiza de 14 años de edad (caso 2); macho entero Labrador Retriever de 10 años de edad (caso 3); hembra entera Pastor Alemán de dos años de edad (caso 4).

### Historia y signología:

Un paciente (caso 1) consultó por lesiones por mordida, otro (caso 2) por aumento de volumen mamario, el tercer paciente (caso 3) por postración y agresividad y en el último caso (caso 4) el motivo de consulta fue decaimiento.

### Examen físico:

Tres pacientes (casos 1, 2, 3) mostraron lesiones cutáneas; uno de ellos (caso 1) presentó lesiones múltiples por mordedura, otro (caso 2) lesiones ulcerativas en abdomen ventral, asociado a glándulas mamarias y en el tercero (caso 3) se observaron lesiones abscedativas con pérdida de tejido en extremidad

<sup>1</sup>. Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>2</sup>. Programa de Residencia, Hospital Veterinario de Santiago.

posterior izquierda. El cuarto paciente (caso 4) tenía un aumento de volumen en la extremidad torácica derecha, sin compromiso ni pérdida de tejido.

Tres pacientes se encontraban bajo antibiótico-terapia al ingreso (casos 1, 2 y 4). Dos pacientes además cursaron con vómitos en las últimas 24 horas previas a la inspección (casos 1 y 2).

Con respecto a las constantes fisiológicas de cada paciente, se registró lo siguiente:

Caso 1: Frecuencia cardíaca (FC) de 140 lat/min, temperatura (Tº) de 38,5 º C, tiempo de relleno capilar (TRLCC) de dos segundos y presión arterial sistólica (PAS) de 160 mmHg.

Caso 2: FC de 140 lat/min, Tº 36,7ºC, TRLCC de un segundo y PAS de 130 mmHg.

Caso 3: FC de 90 lat/min, Tº 40 º C, TRLCC de un segundo y PAS equivalente a 130 mmHg.

Caso 4: FC de 96 lat/min, Tº 40º C, TRLCC de un segundo y PAS de 150 mmHg.

#### Análisis de laboratorio:

A todos los pacientes se les realizó hemograma completo (valores de referencia en anexo 1), encontrando anemia moderada en dos de ellos (caso 1 y 3); los casos 1, 2 y 4 presentaron trombocitopenia, con un recuento de 79.000/ul, 28.000/ul y 32.000/ul respectivamente; uno de ellos registrada al ingreso (caso 2) y los otros dos (1 y 4) durante su estadía hospitalaria. Dos pacientes (caso 3 y 4) también presentaron leucocitosis por neutrofilia con desviación a la izquierda y monocitosis.

En cuanto al panel de coagulación se encontró las siguientes alteraciones:

En el caso 1: Aumento del tiempo de tromboplastina activado (TTPA) en 29,6 seg.

Caso 2: Aumento de TTPA en 32,4 seg.

Caso 4: Aumento del TTPA en >180 seg. Y del tiempo de protrombina (TP) en >360 seg.

Los resultados de perfil bioquímico (valores de referencia en Anexo 2) fueron los siguientes:

Caso 1: Aumento del NUS (231,6 mg/dl), creatinina (9,6 mg/dl) y de fosfatasa alcalina (2128,6 mg/dl); la ALT (262,3 IU/L), AST (199,3 IU/L) y GGT (17,1 IU/L) todos valores superiores al rango de referencia. Además se observó hipoalbuminemia (2,3 g/dl) e hiperbilirrubinemia (2,2 mg/dl).

Caso 2: Aumento del NUS (171,4 mg/dl), de creatinina (6,1 mg/dl), fosfatasa alcalina (1085,8 IU/L), la ALT

(103,6 IU/L) y AST (98 IU/L). Se encontró además hiperbilirrubinemia (1,2 mg/dl) e hipoalbuminemia (2,3 g/dl).

Caso 3: El paciente presentó incremento de la fosfatasa alcalina (1748,2 IU/L), ALT (56,2 IU/L) hipoalbuminemia (2,2 g/dl), hiperbilirrubinemia (2,2 mg/dl).

Caso 4: Aumento del NUS (52,2 mg/dl) y creatinina (2,6 mg/dl). La fosfatasa alcalina (621 IU/L), ALT (454 IU/L), AST (119 UI/L) también se encontraron elevadas.

De los cultivos y antibiogramas de las muestras de lesiones supurativas, solo uno de ellos no presentó cultivo concluyente (caso 2); en cuanto a los pacientes restantes se registraron las siguientes bacterias que crecieron en cultivo: caso 1 *Staphylococcus coagulasa (-)*, *Enterococcus sp* y *Escherichia coli*; caso 3: *Enterococcus sp*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* y caso 4: *Staphylococcus intermedius*.

Todos los pacientes mostraron nefropatía bilateral de aspecto inflamatorio en la ecografía abdominal, realizada por un especialista en el área diagnóstica por imágenes.

A los cuatro pacientes se les realizó uranálisis y urocultivo; en dos pacientes (caso 1 y 2) se registró una densidad urinaria correspondiente a 1015 g/dl y en los otros dos casos (3 y 4) la densidad urinaria fue de 1010 g/dl. En cuanto al cultivo de orina en todos los casos fue negativo a los cuatro días de incubación.

#### Tratamiento y respuesta:

En los cuatro casos se realizó fluidoterapia con solución cristaloide de Ringer lactato, con el fin de corregir deshidratación, en los casos que lo ameritaron, o mantención; considerando una producción de orina dentro de los rangos descritos y aceptados para la especie canina. Se incluyó manejo de la sepsis con antibiótico-terapia, modificándose según los resultados de los cultivos en cada caso. Además, de aseo de las zonas afectadas con productos antisépticos tópicos (clorhexidina 0,05%) cada 12 horas, con el fin de reducir la población bacteriana en el foco séptico.

A los pacientes que presentaron trombocitopenia, se les administró una dosis única de vincristina (0,02 mg/kg) y en el segundo caso fue necesario la transfusión de una unidad de sangre fresca.

En cuanto a la terapia con antibióticos, el caso 1 recibió ceftriaxona (20 mg/kg) EV cada 12 horas, enrofloxacino (5 mg/kg) EV cada 24 horas, amoxicilina + ac. clavulánico (20 mg/kg) PO cada 12 horas. El caso 2: enrofloxacino (5 mg/kg) EV cada 24 horas, clindamicina (20mg/kg) EV cada 12 horas. El caso 3: cefazolina (25 mg/kg) EV cada 12 horas, enrofloxacino (5mg/kg) EV cada 24 horas y clindamicina (15mg/kg) EV cada 12 horas, luego del resultado del cultivo se manejó con imipenem (5 mg/kg) CRI EV cada 8 hrs. Y el caso 4: ampicilina (20mg/kg) EV cada 12 horas, doxiciclina (10mg/kg) EV cada 24 horas. En todos los casos se administró una dosis única de manitol (300mg/kg)

#### Evolución clínica:

En los cuatro casos los pacientes tuvieron respuesta favorable a la terapia, obteniendo una mejora de sus parámetros de función renal. (tabla 2)

El alta médica fue posible en un promedio de 10 días de hospitalización, con un rango de seis días (caso 4) a 14 días (caso 3).

#### Discusión:

La sepsis sigue siendo un problema grave en pacientes en estado crítico y la mortalidad aumenta dramáticamente cuando se complica por falla renal aguda, es por esto que la detección temprana y evaluación precisa de IRA es importante en pacientes sépticos.<sup>8, 9, 10</sup>

La fisiopatología de la IRA en pacientes con sepsis es poco conocida; la hipoperfusión e isquemia renal seguida por una necrosis tubular ha sido propuesto repetidamente como el común denominador para el desarrollo de la injuria renal aguda por sepsis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que este mecanismo podría no ser siempre el mismo en todas las circunstancias.<sup>11,12,13</sup>

Estudios experimentales han demostrado que las citoquinas pueden provocar apoptosis y necrosis de las células epiteliales de los túbulos renales, proceso dependiente del óxido nítrico. Las citoquinas también cambian las características morfológicas de las células epiteliales del túbulo

Tabla 2

	NUS Ingreso	NUS Control	Creatinina Ingreso	Creatinina Control	GU Ingreso	GU Control
Caso 1	231,6mg/dl	23,6 mg/dl	9,6 mg/dl	1,9 mg/dl	3,5ml/kg/h	4,5ml/kg/h
Caso 2	171,4 mg/dl	41 mg/dl	6,1 mg/dl	1,1 mg/dl	2,8 ml/kg/h	4,4 ml/kg/h
Caso 3	14,9 mg/dl	14,9 mg/dl	1,4 mg/dl	1,4 mg/dl	0,4ml/kg/h	4,5 ml/kg/h
Caso 4	52,2 mg/dl	19,2 mg/dl	2,6 mg/dl	1,8 mg/dl	1,4 ml/kg/h	4,2 ml/kg/h

proximal. Esto sugiere que la lesión tubular en pacientes sépticos o con procesos inflamatorios pueden ser mediados por una lesión inmunológica y no isquémica.<sup>9</sup> Despues de la interacción inicial del microorganismo con el huésped hay una activación de la respuesta inmune innata generando una defensa mediante componentes humorales y celulares. Esto conduce a la secreción de diversas citoquinas siendo las más relevantes la IL-1, FNT y IL-19, lo que conllevará a un estado de inestabilidad hemodinámica, disfunción orgánica y shock séptico. Luego de esta fase existe una respuesta compensatoria antiinflamatoria y un estado de inmunosupresión caracterizado por una producción alterada de citoquinas, disminución de la proliferación de linfocitos y aumento de la apoptosis. Es por esto que el manejo de la IRA inducida por sepsis requiere de un manejo distinto al de la lesión causada por otros eventos.<sup>9, 10, 11, 14</sup>

En este trabajo se utilizó el aumento de la creatinina sérica y la densidad urinaria como indicadores de lesión renal aguda. En todos los casos fue posible llegar al diagnóstico de IRA mediante los criterios de laboratorio establecidos en los criterios de inclusión, encontrándose azotemia en todos los pacientes excepto en el caso 3, el cual fue incluido en este estudio por presentar oligoanuria, uno de los criterios a considerar para IRA<sup>2</sup>; las alteraciones en la función renal se relacionaron con un foco séptico existente en todos los casos.

En pacientes sépticos con IRA, un aspecto importante a considerar, es la fluidoterapia debido a las alteraciones hemodinámicas que inducen el progreso de la lesión renal lo que a su vez impone la necesidad de mantener la autorregulación del flujo sanguíneo, haciéndolo más vulnerable a cambios de presión arterial y/o aumentos de volúmenes.<sup>12</sup> Según estudios realizados en medicina humana, es recomendado el uso de cristaloides sobre los coloides, para la expansión del volumen intravascular en pacientes con, o en riesgo de lesión renal aguda, ya que los últimos no mostraron ser superiores en comparación a los fluidos isotónicos y además se han asociado con disfunción renal y anomalías en la coagulación.<sup>13, 14</sup> En medicina veterinaria se han desarrollado varios estudios al respecto, donde se han llegado a similares conclusiones. Los

pacientes de este estudio recibieron administración de cristaloides para manejo hemodinámico y específicamente se mantuvieron con fluidos restringidos en cloruro como Ringer lactato, debido a los antecedentes otorgados en el ensayo clínico realizado en 2012 por Yunos *et al*, donde se demostró una significativa asociación en la incidencia de IRA, respecto a los pacientes que recibieron fluidos ricos en cloruro, a diferencia de los que recibieron fluidos restringidos de este componente.<sup>12</sup> Esto podría ser debido a que un aumento de sodio y cloruro en los túbulos renales, provoca una activación de la macula densa induciendo la vasoconstricción de la arteriola aferente.<sup>13,14,15</sup>

Todos los pacientes se manejaron con antibiótico-terapia de amplio espectro, hasta obtener el resultado del cultivo donde fue o no modificado según necesidad, lo que es uno de los pilares fundamentales para la sobrevivencia a la sepsis en medicina humana, a nivel mundial.<sup>1,9,14</sup>

Tres de los cuatro pacientes presentaron trombocitopenia y alteración en el TTPA, encontrándose además en uno de ellos alterado el TP. En un estudio realizado entre los años 2003 y 2007, se encontró que el 4,27% de los 114 perros sépticos, presentaron disfunción en la coagulación, presentándose significativamente prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina activado, pero sin alteración del recuento plaquetario, lo que se contrasta con el estudio realizado en el año 1997, donde se registró una marcada disminución del recuento plaquetario en todos los pacientes que cursaron con proceso séptico.<sup>16</sup> En los pacientes aquí presentados, la trombocitopenia, fue manejada con una dosis de vincristina debido a su acción trombopoyética, la que ha mostrado ser eficaz en perros con trombocitopenia inmunomediada, aumentando el recuento plaquetario como se comprobó en el estudio realizado en Korea en el año 2015, donde el 75% mostró un incremento del número de plaquetas tras la administración de vincristina.<sup>16</sup>

Si bien el uso del manitol no está indicado en IRA, en los casos estudiados fue utilizado en dosis única y a baja concentración, debido a que en dicha dosis y frecuencia se ha documentado que permitiría una vasodilatación renal, mejorando así el flujo sanguíneo y por consiguiente el funcionamiento adecuado de los riñones.<sup>17</sup> Esta hipótesis justificaría el uso de manitol en nuestros pacientes, con el fin de manejar la hipoperfusión renal causada por la disminución del flujo sanguíneo en este órgano, producto de la endotoxemia inducida por sepsis.<sup>15</sup>

La vasoconstricción renal e hipoxia medular es mediada por la disminución de la producción, o biodisponibilidad del óxido nítrico y el aumento estress oxidativo, por lo que se recomienda el uso de N-acetilcisteína, que es un potente eliminador de radicales libres y también podría mejorar la disponibilidad del óxido nítrico otorgando vasodilatación en la vasculatura renal.<sup>18</sup> Sin embargo, a pesar de que hay reportes donde se ha utilizado en animales, con atenuación de la injuria isquémica y nefro-tóxica en IRA, estos estudios no poseen las mismas conclusiones que los realizados en medicina humana, donde no hubo diferencias significativas en la incidencia de IRA con o sin el uso de N-acetilcisteína.<sup>18</sup> La función renal se recupera generalmente en la mayoría de los pacientes que sobreviven al síndrome de sepsis subyacente y se ha estimado en medicina humana, que alrededor del 5% requiere a largo plazo terapia de reemplazo renal.<sup>18,19</sup>

Es importante determinar precozmente el diagnóstico de injuria renal aguda en pacientes sépticos, para realizar un manejo oportuno.<sup>4,5,6,19</sup> En medicina humana se establecieron marcadores tempranos de injuria renal en estos pacientes, cuestionando el uso de la creatinina, el marcador preferentemente utilizado en medicina veterinaria. Según un estudio realizado en ratones donde se establecieron dos grupos de pacientes, unos nefrectomizados bilateralmente y otros sépticos producto de una ligadura cecal, se concluyó que la creatinina era más alta en el primer grupo, debido a que el valor de la creatinina sérica estaría subestimado debido a las alteraciones sistémicas que impiden la correcta producción de la misma, lo que podría traer limitaciones para el diagnóstico precoz de la injuria renal.<sup>20</sup> La creatinina sérica es influenciada por la secreción de creatinina tubular y factores no renales como masa muscular, función hepática y eliminación gastrointestinal. La sepsis disminuye la producción de energía y el metabolismo, debido a la liberación de los mediadores inflamatorios, reduciéndose la musculatura y con ello la producción de creatinina. Los pacientes con falla hemodinámica y baja perfusión capilar, podrían tener una reducida liberación de creatinina muscular, conversión hepática de creatina en creatinina y/o su liberación en la circulación.<sup>21</sup> Dentro de los marcadores para IRA en medicina humana, se encuentran la lipocalina neutrofilo-gelatínasa, asociada a plasma u orina (NGAL), molécula-1 de la inflamación renal (KIM-1), IL-18, cistatina C, proteína de unión de ácidos grasos hepáticos (L-FABP), IL-6, α/π glutatión S-transferasa (GST) y N-Acetylβ-D-glucosaminidasa (NAG), a fin de fortalecer el diagnóstico del IRA y participando como exámenes complementarios a la medición de

de la medición de creatinina.<sup>21</sup>

## Conclusión

Considerar la injuria renal aguda frente a un foco séptico, es de suma importancia, para mejorar las probabilidades de sobrevida de los pacientes afectados. En este reporte se destaca el trabajo diagnóstico temprano, la instauración terapéutica precoz y el seguimiento de los pacientes afectados para asegurar su mejoría clínica.

## Referencias bibliográficas:

1. Mehta R, Kellum J, Shah S. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care; 2007, 11(2):R31.
2. Ross L, Acute kidney injury in dogs and cats, Vet Clin Small Anim; 2011, 41: 1–14
3. Vaden S, Levine J, Breitschwerdt E. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. J Vet Intern Med; 1997, 11:58–64.
4. Segev G, Kass PH, Francey T. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. J Vet Intern Med; 2008, 22(2):301–8.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA; 2005, 294:813–818.
6. Kenney E, Rozanski E, Rush J. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases. J Am Vet Med Assoc; 2010, 236(1):83–87.
7. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol; 2006;17(6):1503–20.
8. Lameire N, Kellum J, Aspelin P. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int; 2012, Suppl 2:1–138.
9. Levy M, Fink M, Marshall J. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Intensive Care Med; 2003; 29(4):530–538.
10. Ronco C., Bellomo R., et al. Cardiorenal syndromes in critical care; 2010, vol 85:18-27
11. Martins P, Brunialti M, da Luz F, Martos L, Gomes N, Rigato O, Salomao R. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets; 2006, 6: 183–191
12. Classen J, Adamik K, Weber K. In vitro effect of hydroxyethyl starch 130/0.42 on canine platelet function. Am J Vet Res; 2012, 73(12):1908–1912.
13. Yunos N, Bellomo R, Hegarty C. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA; 2012, 308(15):1566–1572.
14. Philip R, Jean M. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med; 2004; 30:536-555.

15. Kenney E, Rozanski E. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). JAVMA; 2010, Vol 236 (1):83-87.
16. Park H, Won J. Application of vincristine-loaded platelet therapy in three dogs with refractory immune-mediated thrombocytopenia. J Vet Sci; 2015, 16 (1): 127-130.
17. Zohair A, Nabi Z. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. Ren Fail; 2014, 36(7): 1169–1176.
18. Efrati S, Dishy V. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. Kidney International; 2000, 64 (3): 2182–2187.
19. Bellomo R, Ronco C. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Critical Care; 2004, 8: R204-R212.
20. Siew E, Ware L. Biological markers of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol; 2011, 22: 810–820.
21. Doi K, Yuen P. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. J Am Soc Nephrol; 2009, 20: 1217–1221.

Anexos:

Anexo 1:

Análisis	Rango
Eritrocitos	5,3 - 8,5 x10 <sup>6</sup> /ul
Hematocrito	37 – 55 %
Hemoglobina	11,5 – 18 g/dl
V.C.M.	60 – 77 fl
H.C.M.	20 – 25 pg/cel
C.H.C.M.	28,5 - 36,5 g/dl
Reticulocitos	30 – 60 6 x10 <sup>3</sup> /ml
Leucocitos	5500 – 13.500/ul
Eosinofilos	140 – 1.100/ul
Baciliformes	0 – 500/ul
% eosinofilos	0 – 8
% baciliformes	0 – 2
% segmentados	60 – 72
% linfocitos	15 – 25
% monocitos	2 – 9
Trombocitos	140.000 – 550.000/ul
Volumen plaquetario medio	6,1 – 14 fl

Anexo 2:

Análisis	Rango
Glucosa	70 – 110 mg/dl
Colesterol total	170 – 230 mg/dl
Proteínas totales	5,4 – 7,5 mg/dl
Albumina	2,8 – 4,0 g/dl
Globulina	2,7 – 4,4 g/dl
Fosforo	2,9 – 5,3 mg/dl
Calcio	9,0 – 11,5 mg/dl
NUS	8,0 – 29 mg/dl
Creatinina	0,4 – 1,8 mg/dl
Bilirrubina total	0,15 – 0,45 IU/L
Fosfatasa alcalina	90 – 205 IU/L
ALT	22 – 35 IU/L
AST	10 – 70 IU/L
GGT	2,0 – 10,0 IU/L