

Revisión de literatura

Perspectiva veterinaria del sistema renal en la sepsis

Beatriz Gasser*¹  M.Sc; Ricardo A. Ramirez-Uscategui²  Ph.D; Marjory Maronezi¹  Ph.D;
Ana Rodrigues-Simões¹  Ph.D; Luiz Pérez-Gomes¹  Esp; Letícia Pavan¹  M.Sc;
Marcus Rossi-Feliciano^{1,3}  Ph.D.

¹Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Departamento de Patobiologia e Teriogenologia Veterinária, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

²Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Instituto de Ciências Agrárias, Unaí, Minas Gerais, Brasil.

³Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Clínica de Grandes Animais, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

*Correspondencia: beatrizgasser@hotmail.com

Recibido: Mayo 2020; Aceptado: Noviembre 2020; Publicado: Abril 2021.

RESUMEN

Esta revisión tiene como objetivo discutir y definir los factores asociados con el desarrollo de lesión renal en pacientes con sepsis, alternativas de diagnóstico, terapia y prevención, ofreciendo a los veterinarios una guía actualizada para mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis. La sepsis es una condición clínica que conduce a complicaciones sistémicas y al síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), principalmente debido a una pobre perfusión tisular en humanos y animales. La lesión renal aguda (LRA) se considera la más frecuente y letal entre las complicaciones orgánicas secundarias a la sepsis, sin embargo, la etiología de la LRA en pacientes con sepsis es compleja, multifactorial y no está completamente elucidada. El diagnóstico temprano de LRA es difícil y, en consecuencia, el tratamiento no es muy exitoso debido a los aspectos hemodinámicos. La ecografía parece ser un examen prometedor para el diagnóstico precoz de esta lesión, especialmente con el advenimiento de la técnica de ecografía contrastada (CEUS), que permite detectar cambios en la microcirculación de el parénquima renal, abriendo la puerta a una variedad de componentes fisiopatológicos, aplicaciones clínicas y terapéuticas, sin embargo, los estudios que demuestran la precisión de CEUS para la detección temprana de daño renal relacionado con sepsis en humanos y animales aún son limitados.

Palabras clave: Flujo sanguíneo renal; infección; inflamación; insuficiencia multiorgánica; lesión renal aguda; perfusión (*Fuentes: DeCS*).

ABSTRACT

This paper aims to review, discuss and define the factors associated with development of kidney injury in patients with sepsis, diagnosis alternatives, therapy and prevention, offering to the veterinarians an updated guide to improve the prognosis of sepsis patients. Sepsis is a clinical condition that leads to systemic complications and to multiple organ dysfunction syndrome (MODS), mainly due to poor tissue perfusion in humans and animals. Acute kidney injury (AKI) is considered the most frequent and lethal among organ complications secondary to sepsis, however the etiology of AKI in patients

Como citar (Vancouver).

Gasser B, Uscategui RAR, Maronezi MC, Simões APR, Gomes LFP, Pavan L, Feliciano MAR. Perspectiva veterinaria del sistema renal en la sepsis. Rev MVZ Córdoba. 2021; 26(2):e2007. <https://doi.org/10.21897/rmvz.2007>



©El (los) autor (es), Revista MVZ Córdoba 2021. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

with sepsis is complex and multifactorial and not completely elucidated. Early diagnosis of AKI is difficult and consequently the treatment is not very successful, due to hemodynamic aspects. The ultrasonography seems to be a promising exam for early diagnosis of this lesion, especially with the advent of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) technique, which makes possible to detect microcirculation changes in the renal parenchyma, opening the door for a variety of physiological, clinical and therapeutic applications, however, studies proving CEUS accuracy for early detection of renal damage related to sepsis in humans and animals are still necessary.

Keywords: Acute kidney injury; infection; inflammation; multiple organ failure; perfusion; renal blood flow (*Source: DeCS*).

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define actualmente como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección (1), siendo una condición clínica que causa una alta morbilidad y mortalidad en humanos y animales. Un estudio realizado por el "American College of Veterinary Emergency & Critical Care (ACVECC)" estimó la incidencia de este síndrome en perros entre el 6 y el 10% y la tasa de supervivencia entre el 25 y el 50% (2). Esta entidad causa complicaciones sistémicas principalmente debido a la mala perfusión tisular y puede conducir al desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), que afecta aproximadamente al 50% de los perros con sepsis y aumenta la tasa de mortalidad hasta en un 70% (3).

La lesión renal aguda (LRA) se considera la complicación orgánica más frecuente y letal secundaria a la sepsis, ocurre en 30 a 50% de las personas afectadas (4,5,6,7); en 32,5% de los gatos siendo asociada a un mayor riesgo de mortalidad (8); y en 12% de los perros, de los cuales apenas sobreviven el 14% (3,9). Sin embargo, la fisiopatología de esta lesión no está completamente clara, ha sido asociada a alteraciones en el flujo sanguíneo renal (FR), la microcirculación renal o incluso a factores involucrados en la respuesta inflamatoria (6,10).

Considerando la alta incidencia de lesión renal en pacientes con sepsis, la escasa información disponible sobre su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y la alta morbimortalidad que acompaña su curso clínico, el objetivo de esta revisión fue realizar un levantamiento bibliográfico para definir y discutir los factores asociados al desarrollo de lesión renal en pacientes con sepsis, alternativas diagnósticas, tratamiento y prevención, ofreciendo a los veterinarios una actualización que sirva de guía para mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis.

FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la LRA en pacientes con sepsis es compleja y multifactorial. Los riñones tienen una estructura vascular enmarañada que se origina en la arteria renal, ingresa al parénquima de este órgano y se ramifica en una red de vasos a lo largo del córtex y la médula, llegando a los glomérulos, donde se realiza la filtración sanguínea (11). El flujo sanguíneo renal es acentuado, ya que estos órganos reciben aproximadamente el 25% de la sangre que la aorta abdominal transporta (11) y varias enfermedades pueden afectar su perfusión, ya sea por alteración del flujo sanguíneo renal (FSR) o de la hemodinámica intrínseca renal (12). Aunque existe una fuerte evidencia para suponer que la LRA se desencadena por una reducción del FSR (4), estudios en modelos experimentales animales evaluando el FSR en la sepsis han dado origen a controversias (13). Estudios más recientes describen que la sepsis puede estar asociada incluso con aumento del FSR y aún así, conducir a LRA, permitiendo inferir que este fenómeno es causado por alteraciones de la microcirculación renal (6,10).

Toda esta evidencia indica que la evaluación aislada del FSR no logra identificar de manera confiable el desarrollo de esta lesión (13); probablemente debido a la naturaleza compleja de la vascularización renal (6) y sugiere que la LRA en pacientes con sepsis es multifactorial, puede estar asociada a alteraciones en la perfusión sanguínea renal (4), en la circulación intrarrenal, o incluso por la asociación de otros factores importantes, como la respuesta inflamatoria (6,10), la disfunción endotelial, la infiltración celular, la trombosis glomerular o la obstrucción tubular por células necróticas y detritos celulares (13).

En perras con piometra causada por *E. coli*, una de las principales causas de sepsis en caninos, se

sugiere que el daño renal es consecuencia de la estimulación crónica del sistema inmunológico por este agente bacteriano, induciendo la formación de inmunocomplejos circulantes que se precipitan en los glomérulos. Esta respuesta afecta a los riñones (glomérulos o túbulos proximales), pero afortunadamente es una condición transitoria en la mayoría de los casos (14).

Ya la sepsis grave se caracteriza por un número reducido de capilares funcionales y un aumento de la heterogeneidad del flujo sanguíneo. Estudios experimentales no encontraron un componente isquémico en el flujo de la arteria renal, sin embargo, evidenciaron una deficiencia en la micro distribución sanguínea del córtex renal, con presencia de áreas micro isquémicas (15). Para ejemplificar estos cambios, un modelo de hemodinámica renal en ratones con endotoxemia experimental, demostró una distribución heterogénea del oxígeno en la microcirculación renal, la cual no pudo ser identificada con técnicas de diagnóstico tradicionales, que apenas proporcionan una estimativa de oxigenación sistémica, como lo son la PaO₂ y la SaO₂; esta alteración microcirculatoria conduce a una disfunción renal grave (16).

Estas alteraciones pueden ser explicadas por el desarrollo de la sepsis, una vez que esta entidad conduce a mudanzas endoteliales que juegan un papel clave en la disfunción microcirculatoria. Las citocinas inflamatorias circulantes originan la activación endotelial, alteran el equilibrio pro y anticoagulante, aumentan la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la formación de trombos microvasculares en varios órganos, incluidos los riñones. Además, los leucocitos activados aumentan su adhesión al endotelio mediante una retroalimentación positiva en la expresión de receptores de integrina, pueden contribuir al deterioro del flujo microvascular y aumentar la liberación de citocinas proinflamatorias dentro de los capilares, creando un ciclo vicioso en la respuesta inflamatoria (17).

La disfunción endotelial se caracteriza por un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y una mayor reactividad a los agentes vasoconstrictores, dentro de los cuales se destaca el óxido nítrico (NO) como principal contribuyente para esta lesión endotelial. El NO endotelial derivado de la NO-sintasa (eNOS) previene la disfunción vascular mediante un efecto vasodilatador directo, que inhibe la agregación plaquetaria y la activación de

leucocitos. Los inhibidores de la actividad de eNOS han sido relacionados con aumento de la isquemia. De forma concomitante, durante la sepsis se produce la depleción de tetrahidrobiopterina, sustrato necesario para la síntesis de eNOS, lo que contribuye con su reducción y, en consecuencia, se exagera la isquemia multiorgánica. La activación de la NO-sintasa inducible (iNOS) debido a la isquemia, por parte de los leucocitos, de las células del músculo liso vascular y/o de las células tubulares epiteliales, también participa activamente en la disfunción vascular (17). Los eritrocitos pueden desempeñar un papel en la regulación del flujo sanguíneo de la microcirculación, por su capacidad para liberar NO en presencia de hipoxia y así inducir vasodilatación (18). Un modelo experimental de sepsis en ratas demostró que, durante la fase inicial, el daño renal consistió en alteraciones estructurales difusas de los corpúsculos renales y de los componentes del epitelio glomerular, lo que condujo a una mayor permeabilidad a la albúmina (19).

Fue demostrado en un modelo animal con endotoxemia inducida por lipopolisacáridos (LPS), que esta condición lleva al aumento de los niveles plasmáticos de IL-6, IL-10 y TNF- α , infiltración de leucocitos en las áreas peritubular y glomerular, más allá de la expresión de iNOS. La reanimación con fluidoterapia en estos pacientes, como tratamiento de la hipotensión, redujo la respuesta inflamatoria renal, pero no la respuesta inflamatoria sistémica, lo que sugiere que la hipotensión inducida por endotoxemia conduce a una lesión por isquemia-reperfusión que potencialmente culmina con la activación de la respuesta inflamatoria renal (15).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LRA hoy en día, se establece por una reducción repentina de la tasa de filtración glomerular (TFG), detectada clínicamente por el aumento de la concentración de creatinina sérica como un producto de desecho del metabolismo (20). Sin embargo, la creatinina sérica es un marcador tardío e inespecífico de LRA, ya que este parámetro está influenciado por factores extrarrenales como: alteraciones musculares, desnutrición asociada a hospitalización o enfermedad, disfunción hepática y gastrointestinal (20,21,22,23). Un estudio comparó ratas nefrectomizadas con y sin sepsis inducida, y encontró que los animales sépticos tenían niveles más bajos de creatinina

sérica, lo que indica que la sepsis reduce la producción de este compuesto nitrogenado y su uso como marcador de disfunción en esta entidad puede subestimar la presencia de LRA (20).

Existen muchos biomarcadores urinarios desarrollados y en fase experimental para identificar precozmente la disfunción renal, entre ellos: albúmina, N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (24). Sin embargo, los más investigados como biomarcadores séricos y urinarios en seres humanos son: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), IL-18 y cistatina C (25). La NGAL es una proteína expresada por neutrófilos y células renales tubulares, regulada positivamente por la isquemia tubular renal y descrita como un gran biomarcador sensible y específico para la predicción de LRA en perros (26). Otro biomarcador interesante asociado con la función renal durante la sepsis en humanos es la dimetilarginina simétrica (SDMA), la elevación de este marcador demostró estar relacionada con peores respuestas inmunes y vasculares en pacientes con sepsis (27). En perros, la SDMA permitió identificar la LRA y la enfermedad renal crónica, pero no consiguió diferenciarlas (28). Un estudio reciente y preliminar no encontró diferencias en las concentraciones de SDMA en perros críticamente enfermos, cuando fueron comparados con animales saludables (29).

Como ya fue discutido, existen diferencias en la fisiopatología de la LRA séptica y no séptica, lo que influencia en la mayoría de los biomarcadores plasmáticos y urinarios utilizados para el diagnóstico de LRA, como ocurre por ejemplo con la IL-18 urinaria, que se excreta mayoritariamente en pacientes con LRA séptica y predice el deterioro de la función renal aproximadamente 24 a 48 horas antes de que se exprese la sintomatología clínica (13).

El diagnóstico precoz de LRA en pacientes sépticos es crucial, una vez que la rápida introducción de un tratamiento apropiado mejora la tasa de supervivencia y, además, porque los tratamientos de apoyo a menudo son nefrotóxicos y pueden agravar esta lesión (Ej. antibióticos y vasopresores con una reanimación hídrica inadecuada) (30). Es importante recordar que, el desarrollo de la LRA generalmente se asocia con reducción del FSR que conduce a hipoperfusión, isquemia y, consecuentemente a necrosis tubular aguda (NTA) (31). Sin embargo, varios estudios han indicado que la LRA en la sepsis

puede asociarse a varios componentes como: un estado hipodinámico previo que conduce a la hipoperfusión renal y que aparentemente es más común en pacientes menos graves; o el estado hiperdinámico proinflamatorio en el cual moléculas inflamatorias y derivadas de patógenos, como las endotoxinas, conducen a una lesión renal generalmente asociada a aumento del FSR y que aparentemente es más común en pacientes graves (32,33).

Con estos preceptos, se esperaría que la NTA fuera la lesión renal más frecuente en pacientes con sepsis y, aunque la biopsia renal para análisis histopatológico de este tejido es la herramienta diagnóstica de oro para identificar estas lesiones, su alto grado de invasión y riesgos limitan su aplicación clínica. Sin embargo, algunos estudios experimentales en animales permiten percibir que existe heterogeneidad en las lesiones histológicas asociadas a LRA en la sepsis (31). Para enumerar algunos de los hallazgos descritos por estos estudios cabe citar que, en perros con sepsis fue encontrada congestión vascular generalizada, a veces asociada con hemorragia del tejido renal, pero sin evidencia de NTA (34); En los riñones de 67 personas que murieron por sepsis no encontraron lesión tubular focal en el 78% de los riñones y la mayoría de las células tubulares eran normales (35); En cerdos con LRA inducida por sepsis, fue encontrada una ligera vacuolización de las células tubulares, pero nuevamente sin signos de necrosis (36).

Dada la importancia del FSR en la fisiopatología de la LRA relacionada con sepsis, es posible considerar que la evaluación de este parámetro podría ayudar a la identificación precoz de LRA. Sin embargo, estudios experimentales que evaluaron el flujo sanguíneo de la arteria renal en animales en los que la sepsis ya había causado LRA presentaron resultados discrepantes que van desde la reducción, no alteración e incluso elevación del FSR (13). Debido a estos resultados y a la complejidad de la microcirculación renal, los investigadores intentaron evaluar la hemodinámica intrínseca de la microcirculación renal y obtuvieron resultados muy prometedores, sin embargo, las técnicas utilizadas para estos estudios son extremadamente invasivas, de alto riesgo y requieren anestesia general (15,17,37,36,38), lo que impide su aplicación clínica.

Existen técnicas no invasivas para el examen de la perfusión: el flujo sanguíneo renal, por ejemplo, se puede evaluar mediante el examen Doppler

espectral que permite evidenciar la presencia, dirección y velocidad del flujo sanguíneo, sin embargo, este método no permite verificar la hemodinámica renal a nivel capilar (12). En un estudio utilizando Doppler, se observó reducción de la perfusión renal y aumento del índice de resistividad de las arterias renales en perras con piometra, en comparación con los resultados obtenidos en estos mismos animales siete días después del tratamiento quirúrgico (39). Otro estudio que evaluó el índice de resistividad renal (IRR) validó un valor de corte >0.74 como predictor de LRA en humanos sépticos y describió este índice como una técnica útil para determinar alteraciones renales precozmente (40,41). De hecho, un modelo experimental en perros comparó el IRR, los niveles de urea y creatinina séricas y la NGAL urinaria como predictores precoces de LRA inducida, e indicó que el IRR aumentaba significativamente a partir del tercer día después de la inducción de LRA, mientras que la NGAL, la urea y la creatinina mostraron un incremento tardío y paralelos entre ellos (42).

La evaluación de la microcirculación renal ya ha sido descrita en humanos y animales como modelos experimentales utilizando técnicas de video microscopía portátiles, como la imagen espectral ortogonal, la imagen de campo oscuro (SDF), las imágenes de campo oscuro incidente CytoCam y la técnica láser Doppler de región cortical (13,17,36), sin embargo, la imagen de campo lateral y espectral ortogonal (SDF) presentan limitaciones por la necesidad de exposición renal para la evaluación y el acceso a la región de la red capilar renal es limitado. Fue demostrado en ratas con sepsis mediante imágenes láser y fosforimetría renal, que la administración de fluidoterapia para prevenir la hipotensión y aumentar la distribución sistémica de oxígeno, no consigue aumentar la oxigenación de los tejidos, si la microperfusión no está adecuada en los tejidos (15). Otro estudio mediante fosforimetría no detectó alteraciones en la presión parcial de O_2 de la microcirculación renal, a pesar de la presencia de áreas hipoxémicas en la microcirculación cortical (16). Fue demostrado un aumento de la presión parcial venosa de O_2 en perros endotoxémicos, asociado a hipoperfusión e hipoxia de córtex renal, lo que sugiere la presencia de un desplazamiento del oxígeno convectivo contribuyendo al desarrollo de hipoxia en estos tejidos (43). La microcirculación renal también fue evaluada mediante la ecografía contrastada (CEUS), comparando su veracidad con los parámetros de microcirculación sublingual mediante imágenes de campo oscuro incidente

de CytoCam y de esta forma fue validado el uso de la CEUS para identificar alteraciones en la microcirculación renal resultantes de choque séptico inducido en cerdos, una vez las variables de la CEUS acompañaron las variaciones en los parámetros de microcirculación durante el choque séptico y la reanimación con fluidoterapia (38).

La CEUS consiste en una técnica de diagnóstico prometedora que utiliza microburbujas como agentes de contraste para aumentar la refracción del eco y cuantificar la perfusión orgánica. Esta capacidad de diagnóstico se debe a su alta reflectividad, las microburbujas aumentan la señal Doppler, permitiendo la detección de flujos sanguíneos difíciles de identificar por los métodos tradicionales. Las microburbujas contienen generalmente un gas de alto peso molecular (ej. perfluorocarbono) y tienen un diámetro de 1 a 7 μm , lo que permite su paso a través de los lechos capilares, estrictamente en el espacio intravascular, sin difusión intersticial o excreción en orina y su uso es considerado seguro, no obstante están contraindicadas en gestantes, neonatos y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, no están asociadas a toxicidad hepática, cardíaca o renal y su utilización no está asociada a efectos hemodinámicos (44). Un estudio evaluó la seguridad de CEUS en 411 perros y 77 gatos, reportando eventos adversos transitorios menores, como vómitos y síncope en menos del 1% de los perros y ningún efecto adverso en gatos, además, la CEUS no se correlacionó con riesgo de muerte (45). Una vez definida la aplicabilidad y seguridad de la CEUS, es importante informar que para un examen de calidad, el animal debe estar lo más tranquilo posible durante unos minutos, limitando su aplicación en animales inquietos o excitados, ya que cualquier tipo de sedación altera los parámetros objetivos.

Las características visualizadas por este método establecen parámetros subjetivos y objetivos relacionados con la perfusión de los tejidos (44), permite medir el pico de realce ecográfico (momento de mayor intensidad de contraste), el tiempo necesario para alcanzar el pico (tiempo hasta el pico) y las variables del flujo sanguíneo como es el tiempo de tránsito medio. Fue demostrado en un modelo de lesión por isquemia-reperfusión en ratones que la CEUS permite detectar cambios microvasculares renales, precoz y eficazmente (46). Esta técnica se ha utilizado en medicina para evaluar la viabilidad miocárdica, detección de neoplasias mamarias, isquemia intestinal, enfermedad

inflamatoria intestinal, enfermedad arterial periférica, enfermedades vasculares hepáticas y para estudiar la perfusión renal normal (44,47) y la perfusión renal en pacientes trasplantados (48). En caninos se ha descrito esta técnica para la evaluación de la perfusión normal en diversos sistemas orgánicos y en humanos se ha demostrado la aplicabilidad de la CEUS para la evaluación del infarto renal en pacientes cardiopatas (49,50).

La técnica CEUS se ha utilizado para evaluar con precisión la macro y microcirculación renal fisiológica en perros y abrió la puerta a estudios fisiológicos y patológicos utilizando este método, para estimar la perfusión renal en humanos y animales (12). En esta línea de investigación, la CEUS permitió identificar una disminución del 20% en la perfusión renal, inducida por la infusión de angiotensina II en personas voluntarias saludables (51). Un estudio realizado en perros saludables determinó el tiempo de contraste cortical y medular, el pico de realce y el tiempo de tránsito medio con la CEUS, estandarizando los parámetros de perfusión renal en esta especie (11). En un modelo canino de isquemia renal inducida, con el objetivo de determinar la utilidad diagnóstica de la CEUS, se identificaron alteraciones en los parámetros de perfusión renal hasta 30 días antes de detectar anomalías en los biomarcadores de rutina utilizados para la determinación de la LRA (52). Estos prometedores resultados con respecto a la precisión diagnóstica de la técnica CEUS la han hecho adecuada para la evaluación de la perfusión renal en pacientes humanos críticamente enfermos con sepsis y en la evaluación de riñones trasplantados (4,6).

Un estudio experimental en cerdos observó que la LRA relacionada con la sepsis se produjo sin cambios en el flujo sanguíneo renal o en la resistencia vascular renal, pero con una reducción significativa de la microcirculación cortical (36). Mientras que otros estudios han informado que la LRA en la sepsis ocurre en presencia de vasodilatación de la arteria renal y flujo sanguíneo renal conservado (53). Se evaluó la eficacia de CEUS para identificar las alteraciones en la perfusión renal de perros con lesión renal aguda en comparación con perros saludables y se demostró que el grupo enfermo mostraba un aumento de la intensidad del pico medular y el área bajo la curva medular, parámetros de evaluación de la CEUS (54). Finalmente, un estudio reciente en perras con LRA derivada de sepsis por piometra mostró que el pico de intensidad de contraste en

la región cortical es capaz de identificar cambios hemodinámicos como desencadenantes de LRA en el 60% de los casos y presenta una precisión diagnóstica superior al 80% para identificar precozmente esta lesión (55). Por lo tanto, la CEUS se considera una tecnología confiable, que permite la evaluación rápida y en tiempo real de la vascularización y la microcirculación, esencial para los cuidados críticos de este tipo de pacientes. A pesar de todas las nuevas técnicas de imagen, biomarcadores séricos y urinarios para la detección temprana de LRA, su precisión en la LRA inducida por sepsis no está del todo clara.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis y sus efectos hemodinámicos se basa en la administración de fluidoterapia, buscando promover un adecuado volumen intravascular, controlar la presión arterial y, en consecuencia, garantizar la perfusión y oxigenación de los tejidos, objetivando reducir las lesiones orgánicas resultantes de estas alteraciones (56). Sin embargo, la reanimación con fluidos en algunos casos parece ineficaz para promover la oxigenación renal. Un estudio comparó los efectos de la administración de fluido inmediata y tardía sobre la disfunción microcirculatoria renal en ratas endotoxémicas y observó un aumento en la perfusión renal, pero no en su oxigenación, la perfusión fue más pronunciada en animales que recibieron fluidoterapia inmediata, por lo que concluyeron que la reanimación de volumen precoz no previene la activación de mediadores inflamatorios sistémicos, pero sí reduce la inflamación renal (evidenciada por la reducción en la expresión de iNOS y el infiltrado de leucocitos glomerulares), aunque no prevenga la hipoxia microvascular renal (15).

El tipo de fluidoterapia de reanimación también parece tener un papel importante en el resultado de la LRA por sepsis y los datos actuales sugieren que las soluciones cristaloides equilibradas pueden mejorar la función renal y la supervivencia en pacientes sépticos en estado crítico (57). El uso de agentes vasoactivos necesita una investigación más profunda, la noradrenalina sigue siendo el vasopresor de elección para prevenir la LRA inducida por sepsis (58), ya que se ha demostrado que durante la sepsis produce aumento significativo en el flujo sanguíneo renal global y medular, y el restablecimiento del tono vascular renal sin llegar a ultrapasar los valores de referencia (59).

En este momento, no se dispone de terapias más específicas para proteger el sistema renal de la lesión inducida por sepsis, y por lo tanto está indicado seguir las recomendaciones para el tratamiento precoz guiado por objetivos, propuesto por la campaña de supervivencia a la sepsis (56). Sin embargo, es importante señalar que, en función de la limitada disponibilidad de terapia de reemplazo renal (hemodiálisis) en la medicina veterinaria, los diuréticos siguen siendo la única alternativa disponible para tratar a los pacientes sépticos oligúricos (60), lo que limita aún más las expectativas de supervivencia de nuestros pacientes.

En función de los graves problemas que la lesión renal inducida por sepsis en animales y humanos ocasionan, se puede inferir que esta entidad tiene un carácter multifactorial, aparentemente relacionada a alteraciones en la perfusión microcirculatoria renal, así como factores inflamatorios aún poco elucidados, lo que conlleva a altas tasas de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Además, la aplicabilidad de los biomarcadores séricos y urinarios para la detección precoz de la LRA

durante la sepsis puede no ser muy precisa debido a aspectos hemodinámicos. Por tanto, la ecografía es una herramienta mínimamente invasiva y prometedora para el diagnóstico precoz de esta lesión, especialmente con el advenimiento de la técnica CEUS, que permite detectar cambios de microcirculación en el parénquima renal, abriendo la puerta a una variedad de factores fisiopatológicos, aplicaciones clínicas y terapéuticas, sin embargo, aún son necesarios estudios que demuestren la precisión de la CEUS para la detección temprana del daño renal relacionado con la sepsis en humanos y animales.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con respecto al trabajo presentado en esta revista.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron de forma equitativa en la concepción, revisión, redacción, corrección y aprobación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc.* 2016; 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Otto CM. Sepsis in veterinary patients: What do we know and where can we go? *J Vet Emerg Crit Care.* 2007; 17(4):329–332. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00253.x>
3. Kenney EM, Rozanski EA, Rush JE, DeLaforcade-Buress AM, Berg JR, Silverstein DC et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2010; 236(1):83–87. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.83>
4. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care.* 2005; 9(4):R363–R374. <https://doi.org/10.1186/cc3540>
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Am Med Assoc.* 2005; 294(7):813–818. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>
6. Schneider A, Goodwin M, Bellomo R. Measurement of kidney perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2013; 17(220):220. <https://doi.org/10.1186/cc12529>
7. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Yonsei Med J.* 2013; 54(4):965–972. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.4.965>
8. Troia R, Mascalzoni G, Calipa S, Magagnoli I, Dondi F, Giunti M. Multiorgan dysfunction syndrome in feline sepsis: prevalence and prognostic implication. *J Feline Med Surg.* 2019; 21(6):559–565. <https://doi.org/10.1177/1098612X18792106>

9. Keir I, Kellum JA. Acute kidney injury in severe sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015; 25(2):200–209. <https://doi.org/10.1111/vec.12297>
10. O'Connor PM, Evans RG. Structural antioxidant defense mechanisms in the mammalian and nonmammalian kidney: different solutions to the same problem? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 299(3):R723–R727. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00364.2010>
11. Waller KR, O'Brien RT, Zagzebski JA. Quantitative contrast ultrasound analysis of renal perfusion in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2007; 48(4):373–377. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00259.x>
12. Wei K, Le E, Bin J, Coggins M, Thorpe J, Kaul S. Quantification of renal blood flow with Contrast-Enhanced Ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(4):1135–1140. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01210-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01210-9)
13. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:999–1006. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050484>
14. Maddens B, Daminet S, Smets P, Meyer E. *Escherichia coli* pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *J Vet Intern Med*. 2010; 24(6):1263–1270. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0603.x>
15. LeGrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med*. 2011; 37:1534–1542. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2267-4>
16. Johannes T, Mik EG, Ince C. Nonresuscitated endotoxemia induces microcirculatory hypoxic areas in the renal cortex in the rat. *Shock*. 2009; 31(1):97–103. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31817c02a5>
17. Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The Microcirculation of the Septic Kidney. *Semin Nephrol*. 2015; 35:75–84. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.008>
18. Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: The role of nitric oxide and S-Nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol*. 2005; 67:99–145. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.060603.090918>
19. Adembri C, Sgambati E, Vitali L, Selmi V, Margheri M, Tani A et al. Sepsis induces albuminuria and alterations in the glomerular filtration barrier: a morphofunctional study in the rat. *Crit Care*. 2011; 15:R277. <https://doi.org/10.1186/cc10559>
20. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Star RA. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1217–1221. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060617>
21. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28(5):436–446. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.05.003>
22. Lisowska-myjak B. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2010; 29:357–365. <https://doi.org/10.1159/000309421>
23. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016; 20:1–13. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1478-z>
24. Kovarikova S. Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Praha:Vet Med*. 2015; 60(11):589–602. <https://doi.org/10.17221/8527-VETMED>
25. Koyner JL. Assessment and Diagnosis of Renal Dysfunction in the ICU. *Chest*. 2012; 141(6):1584–1594. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1513>
26. Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res*. 2012; 8(248):1–9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-248>
27. Winkler MS, Nierhaus A, Rösler G, Lezius S, Harlandt O, Schwedhelm E et al. Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: High plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Crit Care*. 2018; 22(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2090-1>

28. Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017; 31(3):799–804. <https://doi.org/10.1111/jvim.14694>
29. Köster LS, Peda A, Fraites T, Sithole F. A preliminary investigation into the prognostic relevance of symmetric dimethylarginine in critically ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2018; 28(6):527–531. <https://doi.org/10.1111/vec.12780>
30. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol.* 2015; 35:12–22. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.003>
31. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12(2):1–7. <https://doi.org/10.1186/cc6823>
32. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit Care Med.* 2008; 36(4):S198–S203. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168ccd5>
33. Morrell ED, Kellum JA, Pastor-soler NM, Hallows KR. Septic acute kidney injury: molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy. *Crit Care.* 2014; 18:501. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0501-5>
34. Hinshaw LB, Taylor FB Jr, Chang AC, Pryor RW, Lee PA, Straughn F et al. *Staphylococcus aureus*-induced shock: a pathophysiologic study. *Circ Shock.* 1988; 26(3):257–265. <https://europepmc.org/article/med/3061682#abstract>
35. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(23):509–513. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1983OC>
36. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care.* 2008; 12:R164. <https://doi.org/10.1186/cc7164>
37. Ravikant T, Lucas CE. Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic. *J Surg Res.* 1977; 22:294–298. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(77\)90146-9](https://doi.org/10.1016/0022-4804(77)90146-9)
38. Lima A, Rooij TV, Ergin B, Sorelli M, Ince Y, Specht PAC et al. Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound identifies microcirculatory alterations in sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2018; 20(8):1–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003209>
39. Santos RV, Merlini NB, Souza LP, Machado VMV, Pantoja JCF, Prestes NC. Doppler ultrasonography in the renal evaluation of bitches diagnosed with pyometra before and after treatment with ovariohysterectomy. *Pesqui Vet Bras.* 2013; 33(5):635–642. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500014>
40. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006; 32:1553–1559. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0360-x>
41. Granata A, Zanolì L, Clementi S, Fatuzzo P, Di Noccolò P, Fiorini F. Resistive intrarenal index: myth or reality? *Br J Radiol.* 2014; 87:1–7. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140004>
42. Donia MA, Gomaa NA, Abdelmegeid M, Nassif MN. Biomarkers versus duplex ultrasonography for early detection of acute kidney injury in dogs: an experimental study. *Slov Vet Res.* 2019; 56:179–186. <https://doi.org/10.26873/SVR-755-2019>
43. Gullichsen E, Nelimarkka O, Halkola L, Ninikoski J. Renal oxygenation in endotoxin shock in dogs. *Crit Care Med.* 1989; 17:547–50. <https://doi.org/10.1097/00003246-198906000-00013>
44. Kalantarinia K, Okusa M. Ultrasound Contrast Agents in the Study of Kidney Function in Health and Disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2007; 4(3):153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2007.10.006>
45. Seiler GS, Brown JC, Reetz JA, Taeymans O, Bucknoff M, Rossi F et al. Safety of contrast-enhanced ultrasonography in dogs and cats: 488 cases (2002–2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 242(9), 1255–1259. <https://doi.org/10.2460/javma.242.9.1255>

46. Fischer K, Meral FC, Zhang Y, Vangel MG, Jolesz FA, Ichimura T et al. High-resolution renal perfusion mapping using contrast-enhanced ultrasonography in ischemia-reperfusion injury monitors changes in renal microperfusion. *Kidney Int.* 2016; 89:1388–1398. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.004>
47. Girlich C, Jung EM, Iesalnieks I, Schreyer AG, Zorger N, Strauch U et al. Quantitative assessment of bowel wall vascularisation in Crohn's disease with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis. *Clin Hemorheol and Microcirculation.* 2009; 43:141–148. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1228>
48. Zeisbrich M, Kihm LP, Druschler F, Zeier M, Schwenger V. When is contrast-enhanced sonography preferable over conventional ultrasound combined with Doppler imaging in renal transplantation? *Clin Kidney J.* 2015; 8:1-9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv070>
49. Haers H, Saunders JH. Reference Point ultrasonography in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2009; 234:460–470. <https://doi.org/10.2460/javma.234.4.460>
50. Miyoshi T, Okayama H, Hiasa G, Kawata Y. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of acute renal infarction. *J Med Ultrason.* 2015; 43(1):141–143. <https://doi.org/10.1007/s10396-015-0655-z>
51. Schneider AG, Hofmann L, Wuerzner G, Glatz N, Maillard M, Meuwly JY et al. Renal perfusion evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(2):674–681. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr345>
52. Dong Y, Wang W, Cao J, Fan P, Lin X. Quantitative Evaluation of Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Chronic Ischemic Renal Disease in a Dog Model. *PLoS One.* 2013; 8:1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070337>
53. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest.* 1990; 98:170–179. <https://doi.org/10.1378/chest.98.1.170>
54. Mannucci T, Lippi I, Rota A, Citi S. Contrast enhancement ultrasound of renal perfusion in dogs with acute kidney injury. *J Small Anim Pract.* 2019; 60(8):1–6. <https://doi.org/10.1111/jsap.13001>
55. Gasser B, Uscategui RAR, Maronezi MC, Pavan L, Simões APR, Martinato F et al. Clinical and ultrasound variables for early diagnosis of septic acute kidney injury in bitches with pyometra. *Sci Rep.* 2020; 10(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65902-4>
56. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
57. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019; 364:k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
58. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, Bagshaw SM, Boyau OJ, Boer W et al. Prevention and treatment of sepsis - induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care.* 2015; 5:51. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0095-3>
59. Giantomasso D Di, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med.* 2003; 31:2509–2513. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000084842.66153.5A>
60. McClellan JM, Goldstein RE, Erb HN, Dykes NL, Cowgill LD. Effects of administration of fluids and diuretics on glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine output in healthy awake cats. *Am J Vet Res.* 2006; 67(4):715–22. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.4.715>