

# Η επίδραση των συνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων στη νεφρική λειτουργία σε βαρέως πάσχοντες σκύλους

Ευδοξία Μαγκριώτη κτηνίατρος, Ελένη Πραστήτη κτηνίατρος, Βασίλειος Χριστοδούλου κτηνίατρος, Δέσποινα Χριστοφή κτηνίατρος, Κυριακή Παυλίδου κτηνίατρος, PhD, Ιωάννης Σάββας κτηνίατρος, PhD

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

## SYSTEMATIC REVIEW

## The effect of artificial colloid solutions on renal function in severely ill dogs

Evdoxia Magrioti DVM, Eleni Prastiti DVM, Vasileios Christodoulou DVM, Despina Christofi DVM, Kiriaki Pavlidou DVM, PhD, Ioannis Savvas DVM, PhD

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

### Περίληψη

Τα κολλοειδή διαλύματα αποτελούν μεγαλομοριακές ενώσεις που μετά τη χορήγησή τους παραμένουν ενδοαγγειακά και αυξάνουν την κολλοειδοσμοτική πίεση. Κατηγοριοποιούνται στα φυσικά (ολικό αίμα, αλβουμίνες) και τα συνθετικά κολλοειδή (δεξτράνες, ζελατίνες, υδροξυαιθυλικό άμυλο). Η χορήγηση των συνθετικών κολλοειδών (ΣΚ) ενδείκνυται σε περιπτώσεις υπογκαιμικού σοκ, υποαλβουμιναιμίας, αιμορραγίας, σήψης, υπότασης και συσσώρευσης υγρού στον τρίτο χώρο. Η χρήση τους έχει πολλά οφέλη, ωστόσο, έχει συνδεθεί με την πρόκληση αναφυλακτικών αντιδράσεων, αιμοστατικών διαταραχών, οξεία νεφρική βλάβη (acute kidney injury, AKI) και ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε σηπτικούς ασθενείς. Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση της χορήγησης ΣΚ σε σκύλους που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) με την πρόκληση AKI. Η αναζήτηση μελετών πραγματοποιήθηκε στις γνωστότερες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Τα κριτήρια ένταξης πληρούσαν μόνο τρία άρθρα. Αυτά αξιολογήθηκαν για την μεθοδολογία τους, προσδιορίστηκαν οι περιορισμοί τους και παρατέθηκαν τα αποτελέσματά τους. Όπως προκύπτει από τις τρεις εργασίες, η χορήγηση 6% υδροξυαιθυλικού αμύλου (HES) 130/0,4 και 250/0,5/5:1 δεν συνδέεται με την πρόκληση AKI και δεν αυξάνει το ποσοστό θνησιμότητας σε ζώα που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ, όταν αυτή δεν ξεπερνάει τις 10 ημέρες συνεχούς χορήγησης ή όταν αυτή δεν χορηγείται σε αυξημένες δόσεις. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες σε ό,τι αφορά την χορήγηση ΣΚ στα ζώα συντροφιάς. Για τον λόγο αυτό η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Η χορήγηση

### Abstract

Colloid solutions are compounds with high molecular weight that remain intravascularly after their intravenous administration, thereby increasing colloid oncotic pressure. Colloids are of two types: natural (whole blood, albumins) and artificial (dextran and gelatine solutions, hydroxyethyl starches). Indications for artificial colloids (AC) administration include hypovolemic shock, hypoalbuminemia, haemorrhage, sepsis, hypotension or fluid accumulation in the interstitial space. Their use can be greatly beneficial; however, it can lead to anaphylactic reactions, coagulopathies, acute kidney injury (AKI) and hepatic impairment, especially when given in patients with sepsis. The aim of this systematic review was to investigate the association between AC administration and AKI development in intensive care unit (ICU) in dogs. The studies were collected from the major medical electronic databases. Only three studies met the inclusion criteria. These studies were evaluated for their methods, the limitations were identified, and the results were presented. As it turns out from the three studies, the administration of 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and 250/0.5/5:1 is not associated with AKI and it does not increase the mortality rate in ICU patients, when given constantly up to 10 days or in low doses. This review is highly informative, as until today, there are no guidelines for AC administration in companion animals. AC administration seems to be

ΣΚ είναι σωστική σε ορισμένες καταστάσεις και σχετικά ασφαλής, όταν αυτά χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις και για μικρό χρονικό διάστημα. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι λίγα και θεωρείται απαραίτητη η διεξαγωγή κλινικών μελετών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

beneficial and safe in some cases, when given in low doses and for specific time period. However, the existing data is limited, and further clinical studies are needed to establish safer results.

**MeSH keywords:** acute kidney injury, colloids, dog

## Επιστημονικό πλαίσιο

Τα κολλοειδή διαλύματα αποτελούνται από μεγάλα μόρια (>10 kDa), τα οποία έχουν την τάση να παραμένουν στον ενδοαγγειακό χώρο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και να αυξάνουν το ιξώδες του αίματος και την κολλοειδοσμοτική πίεση (Silverstein and Hopper 2015a). Κατηγοριοποιούνται στα φυσικά και τα συνθετικά κολλοειδή. Τα συνθετικά κολλοειδή (ΣΚ) μπορεί να περιέχουν ουσίες πολλών διαφορετικών μοριακών βαρών. Στο παρελθόν, αυτά τα διαλύματα περιγράφονταν από το μέσο μοριακό βάρος ( $M_w$ ) κατά βάρος. Αργότερα, άρχισαν να περιγράφονται με το μέσο μοριακό βάρος ( $M_n$ ) τους (συνολικό μοριακό βάρος διαιρεμένο με τον αριθμό των μορίων). Στη κλινική πράξη, η κατανόηση αυτών των όρων είναι σημαντική, γιατί η κολλοειδοσμοτική πίεση που ασκεί ένα διάλυμα εξαρτάται από τον αριθμό των σωματιδίων που περιέχει, ενώ η διάρκεια της δράσης εξαρτάται από το μέγεθος αυτών των σωματιδίων (DiBartola 2012a).

Τα μόρια που περιέχουν τα κολλοειδή διαλύματα είναι μεγαλύτερα από τους πόρους του ενδοθηλίου των τριχοειδών και συνεπώς, δεν μπορούν να περάσουν διαμέσου αυτών των πόρων, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της ενδοαγγειακής κολλοειδοσμοτικής πίεσης. Επειδή τα κολλοειδή διαλύματα περιέχουν μόρια τα οποία είναι αρνητικά φορτισμένα, έχουν την τάση να έλκουν ιόντα νατρίου και νερό, αυξάνοντας έτσι ακόμα περισσότερο τον ενδοαγγειακό όγκο από αυτόν του διαλύματος που έχει χορηγηθεί (επίδραση Gibbs-Donnan) (Rudloff & Kirby 2001).

Η διάρκεια δράσης των ΣΚ στον κυκλοφορόντα όγκο αίματος συνδέεται άμεσα με το είδος των μορίων του, καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα είναι ανάλογος του μεγέθους τους. Η κύρια οδός αποβολής των ΣΚ αμύλου είναι οι νεφροί. Τα μικρότερα μόρια φιλτράρονται από τα νεφρικά σπειράματα και αποβάλλονται γρήγορα μέσω νεφρικής απέκκρισης, προκαλώντας έτσι παροδική ωσμωτική διούρηση. Αντιθέτως, τα μεγαλύτερα μόρια πρέπει πρώτα να υποστούν διάσπαση και μεταβολισμό σε μικρότερα μόρια, και στη συνέχεια να απεκκριθούν μέσω της νεφρικής οδού ή από το γαστρεντερικό σύστημα (Silverstein et al. 2015a, Seymour & Gleed, 1999).

Τα ΣΚ που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη Κτηνιατρική εμπίπτουν σε τρεις κατηγορίες. Πρόκειται για τα παράγωγα υδροξυαιθυλικού αμύλου (hydroxyethyl starch-

## Scientific background

Colloid solutions are consisted of large molecules (>10 kDa), that tend to remain intravascularly after intravenous administration, and they increase blood viscosity as well as colloidal pressure (Silverstein & Hooper 2015a). They can be natural or artificial. Artificial colloids (AC) may consist of various molecular weights particles. In the past, these solutions were characterized from their average molecular weight ( $M_w$ ) per weight. Later, colloids were described by their average molecular weight ( $M_n$ ) (calculating the total weight of molecules divided by the number of molecules). In clinical practice, understanding these terms is important, because the oncotic pressure generated by these solutions depends on the number of the present particles, whereas their duration is determined by the size of those particles (DiBartola 2012a).

Molecules of colloid solutions are larger than the endothelial pores of the capillaries. Therefore, they cannot pass through the endothelial pores, maintaining the intravascular colloid osmotic pressure. Colloid solutions are negatively charged and tend to attract sodium ions and water, thus increasing even more the intravascular volume (Gibbs-Donnan effect) (Rudloff & Kirby 2001).

The duration effect of AC administration on the circulating blood volume is related to the type of their molecules, as their half-life in blood plasma is proportional to their size. Starchy AC are mainly excreted by kidneys. Small molecules are subjected to renal glomerular filtration and they are quickly expelled through renal excretion, causing transient osmotic diuresis. On the contrary, larger molecules must firstly be dispersed and metabolized into smaller molecules and then be excreted by renal or gastrointestinal system (Silverstein & Hopper 2015a, Seymour & Gleed 1999).

AC commonly used in Veterinary Medicine are of three types: hydroxyethyl starch (HES) derivatives, dextrans and gelatines.

HES), τις δεξτράνες και τις ζελατίνες.

Η σύνθεση των παραγώγων του HES γίνεται από τη μερική υδρόλυση της αμυλοπηκτίνης και για τη διαφοροποίηση των διαλυμάτων HES χρησιμοποιούνται τα παρακάτω χαρακτηριστικά (DiBartola 2012b, Silverstein et al. 2015a, Byers 2017):

1. Η συγκέντρωση επιδρά κυρίως στον αρχικό όγκο. Μία συνήθης συγκέντρωση 6% είναι ισοογκωτική in vivo, και έτσι 1 L του διαλύματος αναπληρώνει 1 L απώλειας αίματος. Οι συγκεντρώσεις κυμαίνονται από 6% έως 10%.
2. Η μοριακή υποκατάσταση αναφέρεται στη μετατροπή της αρχικής ουσίας με τη προσθήκη υδροξυαιθυλικής ομάδας. Όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός της μοριακής υποκατάστασης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση στην αποδόμηση των μορίων. Επομένως, το διάλυμα παραμένει στον ενδοαγγειακό χώρο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η τιμή 0,7 υποδεικνύει ότι το διάλυμα HES έχει κατά μέσο όρο 7 υποκαταστάσεις υδροξυαιθυλίου ανά 10 υπομονάδες γλυκόζης. Τα άμυλα με αυτό το βαθμό υποκατάστασης ονομάζονται hetastarches, και έχουν αποδοθεί παρόμοιες ονομασίες για να περιγραφούν άλλοι βαθμοί υποκατάστασης (0,4 tetrastarch, 0,5 pentastarch, 0,6 hexastarch).
3. Το hetastarch έχει μέσο μοριακό βάρος 450 kDa, το pentastarch 260 kDa και το tetrastarch 130kDa. Η αποδόμηση των μεγαλύτερων μορίων είναι πιο αργή, και κατά συνέπεια τα διαλύματα με υψηλότερο μέσο μοριακό βάρος έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.
4. Η αναλογία C2:C6 αναφέρεται στη θέση, στην οποία πραγματοποιείται η μοριακή υποκατάσταση στο αρχικό μόριο γλυκόζης. Όσο υψηλότερη είναι η αναλογία C2:C6, τόσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής του διαλύματος και επομένως, η διατήρησή του στο αίμα.

Οι δεξτράνες είναι γραμμικοί πολυσακχαρίτες που παράγονται από συγκεκριμένα στελέχη του μικροοργανισμού *Leuconostoc*, αναπτυσσόμενου σε υπόστρωμα σουκρόζης. Παρέχονται σε διαλύματα χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους (δεξτράνες-40 και δεξτράνες-70, αντίστοιχα) με διάρκεια ημίσειας ζωής στο πλάσμα εκτιμώμενη από 1 έως 3 ώρες και 2 με 6 ώρες, αντίστοιχα. Οι δεξτράνες-40 έχουν μέσο μοριακό βάρος 40 kD και φέρονται σε διάλυμα 6% ( $60 \text{ g L}^{-1}$ ), ενώ οι δεξτράνες-70 έχουν μέσο μοριακό βάρος 70 kDa και φέρονται σε διάλυμα 10% ( $100 \text{ g L}^{-1}$ ).

Η σύνθεση των παραγώγων των ζελατινών γίνεται από την υδρόλυση κολλαγόνου βοοειδών με διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος ή ένωση με ουρία. Υπάρχουν τρεις τύποι ζελατίνης και αυτά είναι η οξυ-πολυζελατίνη, η σουκινυλωμένη ζελατίνη και η ζελατίνη με ένωση ουρίας. Το χαρακτηριστικό των ζελατινών είναι το μικρό μοριακό βάρος τους σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ΣΚ διαλύματα, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη γρήγορη αποβολή τους από τους νεφρούς (DiBartola 2012a).

The composition of HES derivatives results from partial amylopectin hydrolysis and the following characteristics are used for the distinction of HES solutions (DiBartola 2012b, Silverstein & Hopper 2015a, Byers 2017):

1. Concentration mainly affects the initial volume. A typical concentration of 6% is normovolemic in vivo, so 1 L of the solution can replace 1 L of blood loss. Concentrations range from 6% to 10%.
2. Molecular substitution refers to the conversion of the initial substance when adding a hydroxyethyl group. The higher the degree of molecular substitution, the greater the resistance of decomposition of molecules. Therefore, the solution remains intravascular for a long time period. The 0.7 value suggests that the HES solution has an average of 7 hydroxyethyl residues per 10 glucose subunits. Starches with this substitution degree are called hetastarches and similar names can be used to describe other substitution degrees (0.4 tetrastarch, 0.5 pentastarch, 0.6 hexastarch).
3. Hetastarch has an average molecular weight of 450 kDa, pentastarch 260 kDa and tetrastarch 130 kDa. The decomposition of larger molecules is slower and therefore solutions with higher average molecular weight are long-acting.
4. C2:C6 ratio refers to the position at the initial glucose molecule where the molecular substitution takes place. The higher the C2:C6 ratio, the longer the half-life of the solution and the maintenance in the blood.

Dextrans are linear polysaccharides, produced by specific species of the bacteria *Leuconostoc*, growing in a sucrose substrate. They can be found in low or high molecular weight solutions (dextrans-40 and dextrans-70, respectively), with a half-life in blood plasma estimated from 1 to 3 and 2 to 6 hours, respectively. Dextrans-40 have an average molecular weight of 40 kDa and are contained in 6% solutions ( $60 \text{ g L}^{-1}$ ), whereas dextrans-70 have an average molecular weight of 70 kDa and are contained in 10% solutions ( $100 \text{ g L}^{-1}$ ).

Gelatines are formed from bovine collagen hydrolysis, electrified or urea crosslinked. There are three types of gelatine formulations and these are acid-polygelatine, succinylated gelatine and urea crosslinked gelatine. In comparison with the rest of the AC solutions, gelatines have low mo-



Η χορήγηση των ΣΚ διαλυμάτων ενδείκνυται σε περιπτώσεις αναζωογόνησης υπογκαιμικού σοκ, υποαλβουμιναιμίας, απώλειας αίματος, σήψης, μη διαχειρίσιμης υπότασης και συσσώρευσης υγρού τρίτου χώρου (Seymour & Gleed 1999). Όσο αναφορά τη ορθή χρήση των συνθετικών κολλοειδών και τις πιθανές επιπλοκές, τόσο στην Ιατρική όσο και στην Κτηνιατρική δεν υπάρχει αποδεδειγμένη επικρατούσα άποψη (Wong et al. 2017).

Στην Ιατρική, έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση ΣΚ μπορεί να προκαλέσει αιμοστατική διαταραχή, οξεία νεφρική βλάβη (acute kidney injury-AKI) και αυξημένη θνησιμότητα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί είναι ο κνησμός, η ηπατοπάθεια και οι αναφυλακτικές αντιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση HES μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, μείωση του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII, και επίκτητη ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του ινωδογόνου, καθώς επίσης, τόσο οι δεξτράνες όσο και οι ζελατίνες έχει αποδειχθεί ότι παρεμβαίνουν στην πρωτογενή και δευτερογενή αιμόσταση. Επιπλέον, όλες οι κατηγορίες ΣΚ κολλοειδών έχουν συσχετιστεί με πρόκληση νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, τα διαλύματα HES αναφέρονται πιο συχνά σε τέτοιες επιπλοκές. (Cazzolli & Prittie 2015).

Λόγω της έλλειψης επιστημονικών ερευνών, στην Κτηνιατρική χρησιμοποιήθηκαν δοσολογίες, ενδείξεις και κατευθυντήριες γραμμές που βασίστηκαν, τουλάχιστον εν μέρη, σε έρευνες στον άνθρωπο και σε ζώα εργαστηρίου (Adamik et al. 2015). Αντίστοιχες αναφορές επιπλοκών μετά τη χορήγηση ΣΚ όπως αιμοστατική διαταραχή, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία νεφρική νόσο και θάνατοι έχουν αναφερθεί και στα ζώα.

Πιο συγκεκριμένα, σε ζώα που τους έχει χορηγηθεί διάλυμα HES οι παράγοντες πήξης von Willebrand και VIII μπορεί να μειωθούν κατά 40% και να παραταθεί ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής και ο σχηματισμός συσσωματωμάτων των αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά, οι διαταραχές αυτές δεν έχουν κλινική σημασία και δε προκαλούν αιμορραγία όταν τα διαλύματα χρησιμοποιούνται με βάση τις οδηγίες του κατασκευαστή, και αποφεύγονται σε ζώα με κληρονομική διαταραχή πήξης του αίματος (Mazzaferro 2008). Η χρήση των διαλυμάτων HES έχει επίσης συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως AKI, αναφυλακτικές αντιδράσεις, συσσώρευση σε ιστούς και κνησμό (Adamik et al. 2015).

Οι δεξτράνες με χαμηλό μοριακό βάρος μπορεί να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια λόγω των νεφρικών σωληναρίων, όταν αυτές χρησιμοποιούνται σε ζώα με νεφρική βλάβη. Επίσης, επικαλύπτουν τα ερυθρά κύτταρα και τα αιμοπετάλια και προκαλούν παρεμβολές στις εξετάσεις πήξης και ομάδας αίματος (Mazzaferro 2008). Η χρήση των δεξτρανών και των ζελατινών έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων και εξαιτίας αυτού, δεν επιλέγονται συχνά να χρησιμοποιηθούν από τους κτηνιάτρους (Wong & Koenig 2017).

lecular weight, thus they can be rapidly excreted by renal system (DiBartola 2012a).

The administration of AC solutions is indicated for hypovolemic shock revitalization, hypoalbuminemia, blood loss, sepsis, unresponsive hypotension or fluid accumulation in the interstitial space (Seymour & Gleed 1999). There is no proven consensus regarding the proper use of AC and their possible complications/adverse effects, in both human and veterinary medicine (Wong & Koenig 2017).

In human medicine, AC administration can cause coagulation abnormalities, acute kidney injury (AKI) and increased mortality. Itching, liver disease and anaphylactic reactions are some other reported side effects. Moreover, the administration of HES can lead to impairment of platelet function, reduction in von Willebrand and VIII factors and acquired fibrinogen deficiency or dysfunction. Dextrans and gelatines have also been proven to interfere in primary and secondary haemostasis. Furthermore, all types of AC have been related to renal dysfunction. However, HES solutions are more frequently implicated in such complications (Cazzolli & Prittie 2015).

In veterinary medicine, lack of scientific evidence leads to the use of dose rates, indications and guidelines based on human and laboratory animal research (Adamik et al. 2015). Similar complications have also been reported in animals, following AC administration such as coagulation disorder, anaphylactic reaction, AKI and deaths.

Especially, in animals treated with HES solution, von Willebrand and VIII factors can be reduced up to 40% and the active partial thromboplastin time as well as the platelet aggregation formation can be prolonged. Nevertheless, these abnormalities have no clinical significance and do not cause haemorrhage when the solutions are being used according to manufacturer's instructions, and their administration is avoided in animals with hereditary coagulation disorder (Mazzaferro 2008). HES solutions administration has also been related to AKI, anaphylactic reactions, accumulation in tissues and itching (Adamik et al. 2015).

Dextrans with low molecular weight can cause renal failure from renal tubular obstruction, when used in animals suffering from renal impairment. In addition, they can alter coagulation profile as well as the blood type, because of their ability to cover the surface of erythrocytes and platelets (Mazzaferro 2008). The administration of dextrans and gelatines solutions has been related

Η χρήση των ΣΚ διαλυμάτων στη κλινική πράξη πολύ συχνά αποφεύγεται από τους κλινικούς κτηνιάτρους. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση της χορήγησης ΣΚ διαλυμάτων σε σκύλους που νοσηλεύονται σε συνθήκες εντατικής νοσηλείας με την πρόκληση AKI και αυξημένη θνησιμότητα.

## Μέθοδοι

Για την αναζήτηση των σχετικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν ως πηγές η βάση δεδομένων της Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης των Η.Π.Α (PubMed) και η βάση δεδομένων της Elsevier, Scopus. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις-κλειδιά, οι ακόλουθες φράσεις κατά την αναζήτηση των ερευνών: acute kidney injury and colloids in dogs, colloids in critically ill dogs and acute kidney injury, hetastarch in dogs and acute kidney injury και dextran in dogs and acute kidney injury (Πίνακας 1). Η διαδικασία αναζήτησης πραγματοποιήθηκε από όλα τα μέλη της ομάδας, με σκοπό τη μεγαλύτερη ακρίβεια αποτελεσμάτων και τον αποκλεισμό τυχών ατομικών λαθών. Η επιλογή των κατάλληλων μελετών για τη παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

to high risk of anaphylactic reactions, and as a result they are rarely been chosen for treatment in veterinary medicine (Wong & Koenig 2017).

In veterinary medicine, clinicians tend to avoid AC solutions administration. The aim of this review is to investigate the association between AC solutions administration and AKI development as well as increased mortality rate in ICU dog patients.

## Methods

The studies were searched in two databases, the United States National Library of Medicine (PubMed) and the Elsevier's Scopus. For this review the following phrases were used as keywords in order to detect the studies: acute kidney injury and colloids in dogs, colloids in critically ill dogs and acute kidney injury, hetastarch in dogs and acute kidney injury and dextran in dogs and acute kidney injury (Table 1). In order to have more accurate results and avoid any personal mistakes, all members of the team took part in the research procedure. The suitability of studies for this systematic review was determined according to the following inclusion and exclusion criteria.

**Πίνακας 1. Λέξεις-κλειδιά MeSH που χρησιμοποιήθηκαν και μελέτες που βρέθηκαν στις βάσεις δεδομένων της Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης των Η.Π.Α. (PubMed) και τη βάση δεδομένων Elsevier Scopus.**

Λέξεις-κλειδιά MeSH	Αποτελέσματα	Σχετιζόμενες με το θέμα	Σχετικές
Acute kidney injury and colloids in dogs	PubMed: 20 Scopus: 9	PubMed: 7 Scopus: 4	1
Colloids in critically ill dogs and acute kidney injury	PubMed: 2 Scopus: 0	PubMed: 1 Scopus: 0	1
Hetastarch in dogs and acute kidney injury	PubMed: 13 Scopus: 16	PubMed: 6 Scopus: 8	3
Dextrans in dogs and acute kidney injury	PubMed: 17 Scopus: 4	PubMed: 1 Scopus: 1	0

**Table 1. MeSH Keywords that were used and studies found in databases of the United States National Library of Medicine (PubMed) and the Elsevier's Scopus.**

MeSH Keywords	Results	Related to the topic	Relevant
Acute kidney injury and colloids in dogs	PubMed: 20 Scopus: 9	PubMed: 7 Scopus: 4	1
Colloids in critically ill dogs and acute kidney injury	PubMed: 2 Scopus: 0	PubMed: 1 Scopus: 0	1
Hetastarch in dogs and acute kidney injury	PubMed: 13 Scopus: 16	PubMed: 6 Scopus: 8	3
Dextrans in dogs and acute kidney injury	PubMed: 17 Scopus: 4	PubMed: 1 Scopus: 1	0

### Κριτήρια ένταξης

*Συμπεριλήφθηκαν όσα άρθρα:*

- Ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα
- Ήταν κλινικές μελέτες, αναδρομικές μελέτες και αναδρομικές μελέτες κοόρτης
- Αφορούσαν σκύλους που προσκομίστηκαν για εντατική θεραπεία
- Αφορούσαν AKI
- Αφορούσαν την χρήση AC διαλυμάτων

### Κριτήρια αποκλεισμού

*Αποκλείσθηκαν όσα άρθρα:*

- Ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής
- Δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση σε ολόκληρο το άρθρο, αλλά μόνο στην περίληψη
- Δεν είχαν σχέση με την επίδραση των ΣΚ στη λειτουργία των νεφρών σε σκύλους υπό εντατική θεραπεία
- Ήταν πειραματικές
- Αφορούσαν άλλα ζώα, εκτός του σκύλου
- Δεν χορηγήθηκαν ΣΚ
- Ήταν αφηγηματικές ανασκοπήσεις

## Αποτελέσματα

Η επιλογή των ερευνών έγινε αρχικά με έλεγχο των τίτλων και των περιλήψεων για τον αποκλεισμό των εμφανώς άσχετων με το θέμα μελετών και το διαχωρισμό των υπο-

### Inclusion criteria

*Studies were suitable for the review if:*

- They were written in English
- They were clinical, retrospective and retrospective cohort studies
- They included ICU dog patients
- The patients were suffering from AKI
- AC solutions were administered

### Exclusion criteria

*Studies were excluded from the review if:*

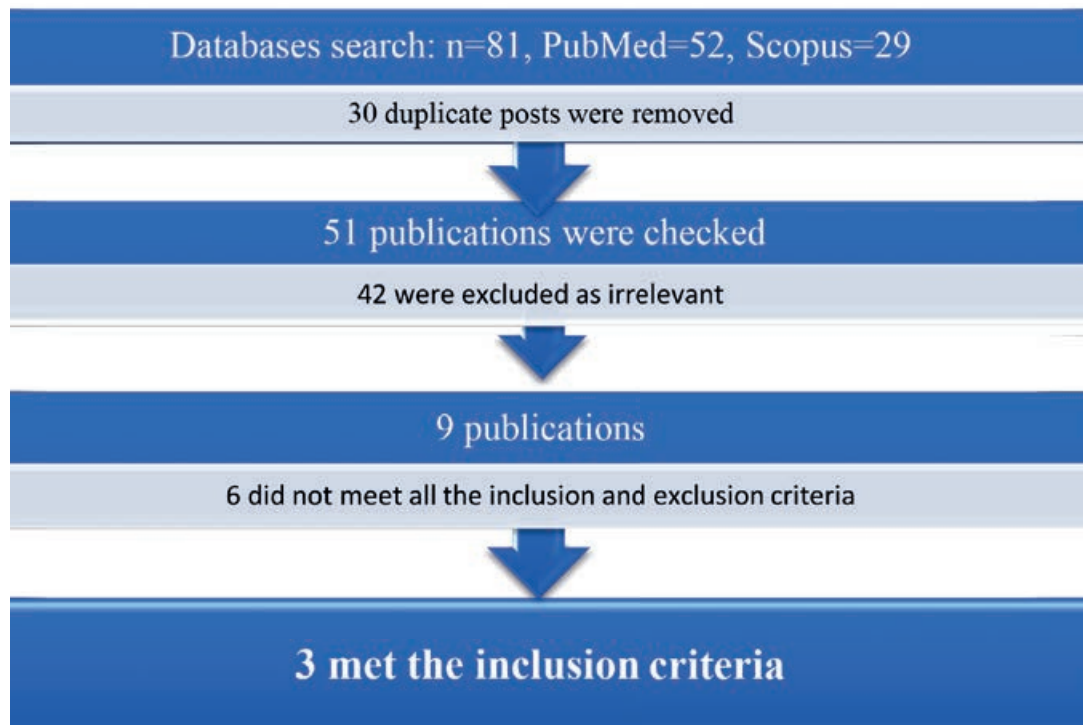
- They were written in a language other than English
- They were available only in an abstract form
- They were irrelevant to the AC effect on renal function in ICU dog patients
- They were experimental
- They included species other than dog
- AC solutions were not administered
- They were narrative reviews

## Results

Firstly, studies were selected by screening the titles and abstracts in order to exclude the irrelevant ones and distinguish the most appropriate. Then, the reviewers read the whole texts. Totally, 81



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης.



**Figure 1.** Flow chart of the systematic review.

ψηφίων μελετών προς επιλογή. Στη συνέχεια, λήφθηκαν τα πλήρη κείμενα και πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση τους από τους συγγραφείς. Στη συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι έρευνες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που είχαν θεσπιστεί προηγουμένως. Συνολικά, βρέθηκαν 81 άρθρα, από τα οποία αφαιρέθηκαν οι μελέτες που εμφανίζονταν δύο φορές και οι μελέτες που δεν ήταν σχετικές με το θέμα της παρούσας ανασκόπησης. Τελικά, χρησιμοποιήθηκαν μόνο τρεις μελέτες, οι οποίες κρίθηκαν κατάλληλες τηρώντας τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (Εικόνα 1).

Σκοπός της πρώτης έρευνας (Sigrist et al. 2017) ήταν να συγκρίνει τα στάδια AKI ύστερα από χορήγηση HES ή κρυσταλλοειδούς διαλύματος, στον χρόνο 0, 2-10 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης (βραχυχρόνιο στάδιο AKI) και 11-90 ημέρες από την έναρξη της χορήγησης (μακροχρόνιο στάδιο AKI). Τα στάδια AKI καθορίστηκαν με βάση τις οδηγίες International Renal Interest Society (IRIS) για το σκύλο, που τροποποιήθηκε κατάλληλα για τους σκοπούς της μελέτης. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 184 σκύλοι που νοσηλεύονταν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (MEΘ). Στα 94/184 ζώα χορηγήθηκε για κάποιο χρονικό διάστημα πάνω από  $1 \text{ mL kg}^{-1}$  6% HES-130/0,4, ενώ στα 90/184 χορηγήθηκε για κάποιο διάστημα ισότονο κρυσταλλοειδές διάλυμα. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν διαφορές στην ηλικία, τις απαιτήσεις σε προϊόντα αίματος, την συγκέντρωση των αλβουμίνων στον ορό του αίματος

articles were found, from which studies that appeared twice and those that had irrelevant subject were removed. Finally, only three studies were suitable and met the inclusion criteria (Figure 1).

The aim of the first study (Sigrist et al. 2017) was to compare the AKI grades after HES or crystalloid solutions administration, at time point 0, 2-10 days (short-term AKI grade) and 11-90 days after the administration (long-term AKI grade). AKI grades were defined by International Renal Interest Society (IRIS) guidelines in dogs and they were modified according to the aim of the review. This study was conducted on 184 dogs admitted to the ICU. For up to 16 days maximum 94 of 184 dogs received  $\geq 1 \text{ mL kg}^{-1}$  6% HES 130/0.4, whereas 90 of 184 received isotonic crystalloid fluids. There were differences between the two groups, such as age, blood product requirements, serum albumin concentration and diagnosis. However, these differences were statistically non-significant risk factors. Therefore, the study results were not strongly biased by these parameters. The study showed that short- and long-term AKI grades of both groups were significantly non-different. Additionally, there was no significant association among HES exposure or the amount ( $\text{mL kg}^{-1}$ ) of HES daily and an increase in AKI grade. However,



και την οριστική διάγνωση. Ωστόσο, φαίνεται πως οι διαφορές αυτές δεν αποτελούσαν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες επικινδυνότητας. Επομένως, τα αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τις διαφορετικές αυτές παραμέτρους. Η μελέτη έδειξε ότι τόσο τα βραχυπρόθεσμα όσο και τα μακροπρόθεσμα στάδια AKI των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά μη σημαντικά. Επιπλέον, φαίνεται να υπήρξε στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης HES ή των  $\text{ml kg}^{-1}$  ημερησίως του HES με αύξηση του σταδίου AKI. Ωστόσο, η χορήγηση HES για χρονικό διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 10 ημερών είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αύξηση του σταδίου AKI.

Στόχος της δεύτερης έρευνας (Hayes et al. 2015) ήταν ο καθορισμός της συχνότητας εμφάνισης AKI, η οποία ορίστηκε ως ο τουλάχιστον διπλασιασμός της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό του αίματος ή η ανάπτυξη ολιγουρίας/ανουρίας (παραγωγή ούρου μικρότερη από  $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) και ο θάνατος, σε σκύλους που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ και έλαβαν HES, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό της ΜΕΘ. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 422 σκύλοι που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Στα 180/422 ζώα χορηγήθηκε για κάποιο χρονικό διάστημα HES (250/0,5/5:1) είτε με εφάπαξ χορήγηση και δόση  $8,2 \text{ ml kg}^{-1} 24\text{h}^{-1}$ , είτε με στάγδην χορήγηση και δόση  $5-11,3 \text{ ml kg}^{-1} 24\text{h}^{-1}$ . Στα 242/422 δεν χορηγήθηκε HES. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν διαφορές στην ηλικία, το φύλο, την οριστική διάγνωση, τη συγκέντρωση των αλβουμίνων στον ορό του αίματος, τη χορήγηση κρυσταλλοειδών, HES και παραγόντων αίματος, αν και οι διαφορές αυτές αποτελούσαν στατιστικά μη σημαντικούς παράγοντες επικινδυνότητας. Τέλος, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από κάθε ζώο περιορίστηκαν στον χρόνο που αυτό νοσηλευόταν, έτσι δεν εκτιμήθηκαν οι μακροχρόνιες συνέπειες της χορήγησης HES. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση HES αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη AKI και την θνησιμότητα στα ζώα της ομάδας που χορηγήθηκε HES. Ωστόσο, φαίνεται να υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης ποσότητας HES και αύξησης της θνησιμότητας ή της AKI συγκριτικά με τα ζώα στα οποία χορηγήθηκαν χαμηλότερες δόσεις HES.

Η τρίτη έρευνα (Adamik et al. 2015) αφορούσε τον καθορισμό της μεταβολής της συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό του αίματος τον χρόνο πριν από τη χορήγηση του HES ή του κρυσταλλοειδούς (T0), 2-13 ημέρες μετά (T1) και 2-12 εβδομάδες μετά (T2). Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 201 σκύλοι που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ με αρχική συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό του αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων. Στα 115/201 ζώα χορηγήθηκαν μόνο κρυσταλλοειδή διαλύματα, ενώ, στα 86/202 ζώα χορηγήθηκαν  $25 \text{ ml kg}^{-1} 24\text{h}^{-1}$  HES 6% 130/0,4 με ή χωρίς κρυσταλλοειδή για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε ότι αφορά την μέτρηση της κρεατινίνης, αυτή προσδιορίζό-

HES administration for a time period within or greater than 10 days was significantly associated with an increase in AKI grade.

The goal of the second study (Hayes et al. 2015) was to determine the frequency of AKI development and death in a population of ICU dogs treated with HES, in comparison with the whole ICU population. AKI development was defined as a double increase in admission serum creatinine concentration or development of oliguria/anuria of  $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . This study was conducted on 422 dog patients admitted to the ICU. For a specific time period up to 134 hours, 180 of 422 dogs received 10% HES (250/0.5/5:1) either as incremental boluses and dose  $8.2 \text{ ml kg}^{-1}$  daily, or as a continuous rate infusion and dose  $5-11.3 \text{ ml kg}^{-1}$  daily. The rest of the dogs (242/422) were not treated with HES. There were differences between the two groups, such as age, gender, diagnosis, serum albumin concentration and the administration of crystalloids, HES or blood products. However, these differences were statistically non-significant risk factors. Data were collected during hospitalization. Hence, long-term effects of HES administration are limited. This study revealed that HES administration was evaluated as an independent predictor of AKI development or increased death rate in animals treated with. However, there was a correlation between the amount of HES administered and an increased rate of mortality or AKI development, when compared with animals treated with lower dose rates of HES.

The third study (Adamik et al. 2015) aimed to evaluate changes in plasma creatinine concentrations 2-13 days (T1) and 2-12 weeks (T2) after initiation of fluid treatment (T0: creatinine concentration at admission to the ICU). This study was conducted on 201 dogs admitted to ICU with initial plasma creatinine concentration not exceeding laboratory reference values. One-hundred-fifteen out of 201 dogs were treated with crystalloid solutions alone and the rest (86) received  $25 \text{ ml kg}^{-1}$  daily of 6% HES 130/0.4 with or without crystalloid solutions for at least 24 hours. Creatinine was measured at various time points after fluids administration in every patient, reflecting different AKI grade each time. There was non-significant difference observed in creatinine concentrations measured at various time points between the groups.



ταν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από την χορήγηση των διάφορων ειδών υγρών σε κάθε ζώο με αποτέλεσμα να αντανakλά διαφορετικά στάδια AKI κάθε φορά. Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση της κρεατινίνης μεταξύ των δύο ομάδων στους διάφορους χρόνους που αυτή μετρήθηκε.

## Συζήτηση

Εξετάστηκαν τρεις αναδρομικές μελέτες που πραγματεύονταν την πρόκληση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, κυρίως μέσω της σύγκρισης των μεταβολών της κρεατινίνης στον ορό του αίματος και της θνησιμότητας σε ζώα που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ, στα οποία χορηγήθηκε για κάποιο χρονικό διάστημα 6% HES-130/0,4 και HES 250/0,5/5:1. Φαίνεται πως η χορήγηση του συγκεκριμένου κολλοειδούς δεν σχετιζόταν με πρόκληση AKI ή αυξημένη θνησιμότητα, σε σχέση με τα ζώα που δεν έλαβαν HES κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Παρόλα αυτά στην πρώτη από τις τρεις έρευνες φάνηκε πως το χρονικό διάστημα χορήγησης του ΣΚ μπορεί να σχετίζεται με αρνητικές συνέπειες. Συγκεκριμένα, η χορήγηση 6% HES-130/0,4 για χρονικό διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των 10 ημερών σχετίζεται στατιστικά σημαντική με την αύξηση του σταδίου AKI στα ζώα που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Στη δεύτερη έρευνα φαίνεται να υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης ποσότητας HES και αύξησης της θνησιμότητας ή της πρόκλησης AKI συγκριτικά με τα ζώα στα οποία χορηγήθηκαν χαμηλότερες δόσεις HES. Τέλος, η τρίτη μελέτη αποκάλυψε ότι η χορήγηση HES δεν επηρέασε τη συγκέντρωση της κρεατινίνης στον πληθυσμό των σκύλων που εξετάστηκε.

Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι γενικοί περιορισμοί. Τόσο η φύση της μελέτης του συγκεκριμένου θέματος όσο και ο αναδρομικός χαρακτήρας των μελετών έχουν ως αποτέλεσμα να υφίστανται διάφοροι περιορισμοί σε ότι αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους και την εξαγωγή συμπερασμάτων. Σημαντικό περιορισμό και στις τρεις μελέτες αποτέλεσε ο μη ικανοποιητικός διαχωρισμός των ασθενών σε σχέση με την σοβαρότητα της ασθένειας, και τη σχέση της τελευταίας με πιθανή νεφρική βλάβη. Ένας ακόμα περιορισμός αφορά στο μη τυχαίοποιημένο τρόπο με τον οποίο γινόταν η χορήγηση των υγρών, καθώς σε ζώα που ήταν συνήθως πιο κρίσιμα και υπήρχαν περισσότερες πιθανότητες θανάτου ή AKI, επιλεγόταν η χορήγηση HES ως σωστική επέμβαση. Επιπλέον, το είδος των υγρών που χορηγήθηκαν εξαρτώταν από τον εκάστοτε κτηνίατρο που αναλάμβανε το περιστατικό. Ένας άλλος παράγοντας που προβληματίζει αφορά στην χορήγηση HES σε ζώα με υποαλβουμιναιμία, η οποία από μόνη της συνδέεται με φτωχή πρόγνωση. Τέλος, σε καμία από τις έρευνες δεν αξιολογήθηκε η προηγούμενη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων.

## Discussion

Three retrospective studies dealing with acute renal failure were evaluated for serum creatinine concentration changes and increased death rate in animals admitted to the ICU, which were treated with 6% HES 130/0.4 and HES 250/0.5/5:1 for a specific time period. It seemed that the administration of this specific colloid did not affect AKI development or mortality rate compared to animals not treated with it. However, the first study showed that there might be a correlation between the time period this AC was used and an adverse outcome. More specifically, 6% HES 130/0.4 administration over 10 days was significantly associated with an increase in AKI grade in ICU patients. In the second study, the amount of HES administered was associated with a high risk of mortality or AKI development if compared with animals treated with lower doses of HES. Lastly, the third study revealed that HES administration did not affect creatinine concentration of the examined canine population.

However, there were some general limitations. The nature of this review as well as the retrospective style of the examined studies resulted in various limitations in interpreting and drawing conclusions. An important limitation is the absence of adequate stratification of the patients, thus introducing serious bias in the interpretation of their severity of illness and possible relation to kidney injury. Another limitation is the lack of randomization of fluid types administered, as HES was administered in life-saving cases of critically ill dogs, which had increased possibility of death or AKI development. Furthermore, the selection of fluid treatment was at the discretion of the veterinarian that undertakes the case. Another factor of concern is the co-existing hypoalbuminemia in patients treated with HES, which can lead to bad prognosis. Lastly, the previous use of nephrotoxic substances was not evaluated at any of these studies.

## Conclusions

Until today, only three studies in veterinary medicine have been published and relate AC administration to AKI development or increased mortality rate in dogs admitted to ICU. Results show that 6% HES 130/0.4 and 250/0.5/5:1 administration did not affect AKI development or mortality rate in dogs admitted to ICU, when given constantly up to 10 days or in low doses.

## Συμπεράσματα

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί τρεις μόνο κτηνιατρικές εργασίες που μελετούν την συσχέτιση της χορήγησης ΣΚ και την πρόκληση ΑΚΙ ή αύξηση της θνησιμότητας σε ζώα που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως η χορήγηση 6% HES-130/0,4 και 250/0,5/5:1 δεν συνδέεται με την πρόκληση ΑΚΙ και δεν αυξάνουν το ποσοστό θνησιμότητας σε ζώα που νοσηλεύονταν στην ΜΕΘ, όταν αυτή δεν ξεπερνάει τις 10 ημέρες συνεχούς χορήγησης ή όταν αυτή δεν χορηγείται σε αυξημένες δόσεις. Ωστόσο, θεωρείται απαραίτητη η διεξαγωγή κλινικών μελετών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

## Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

## Βιβλιογραφία / References

- Adamik KN, Yozova ID, Regenscheit N (2015) Controversies in the use of hydroxyethyl starch solutions in small animal emergency and critical care. *J Vet Emerg Crit Care* 25, 20-47.
- Byers CG (2017) Fluid therapy: Options and rational selection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 47, 359-371.
- Cazzolli D, Prittie J (2015) The crystalloid-colloid debate: Consequences of resuscitation fluid selection in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care* 25, 6-19.
- Hayes G, Benedicenti L, Mathews K (2016) Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES10% 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007-2010). *J Vet Emerg Crit Care* 26, 35-40.
- DiBartola SP (2012a) Perioperative Management of Fluid Therapy. In: P.J. Pascoe, eds. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. Elsevier, St. Louis, pp. 405-435.
- DiBartola SP (2012b) Shock Syndrome. In: K. Hopper et al., eds. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. Elsevier, St. Louis, pp. 557-579.
- Mazzaferro EM (2008) Complications of fluid therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 607-619.
- Rudloff E, Kirby R (2001) Colloid and crystalloid resuscitation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 31, 1207-1229.
- Seymour C, Glead R (1999) Fluid Therapy and Blood Transfusion. In: P.F. Moon, eds. *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. 1st ed. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, pp. 119-137.
- Sigrist NE, Kalin N, Dreyfus A (2017) Changes in serum creatinine concentration and acute kidney injury (AKI) grade in dogs treated with hydroxyethyl starch 130/0.4 from 2013-2015. *J Vet Intern Med* 31, 434-441.
- Silverstein DC, Hopper K (2015a) Crystalloid, Colloids and Hemoglobin-based oxygen-carrying solutions. In: D.T. Liu et al. eds. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd ed. Elsevier, St. Louis, pp. 311-316.
- Silverstein DC, Hopper K (2015b) Daily Intravenous Fluid Therapy. In: D.C. Silverstein et al., eds. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd ed. Elsevier, St. Louis, pp. 316-320.
- Wong C, Koenig A (2017) The Colloid Controversy: Are Colloids Bad and What Are the Options? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 47, 411-421.

However, further clinical studies are needed to establish safer results.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Δέσποινα Χριστοφή  
despoinachristofi@gmail.com

### Corresponding author:

Despina Christofi  
despoinachristofi@gmail.com