



## **Estimación de injuria renal aguda mediante el uso de nuevos biomarcadores**

Sergio Orlando Escalona González<sup>1</sup>, Beatriz Ricardo Paez<sup>2</sup>, Zoraida Caridad González Milán<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente de segundo año de Medicina General Integral. Profesor instructor.

<sup>2</sup>Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumna ayudante de Nefrología.

<sup>3</sup>Especialista de II grado en Medicina General Integral y II grado en Nefrología. Profesor auxiliar. Investigador agregado.

### **Resumen**

La injuria renal aguda (IRA) se define como la incapacidad instalada abruptamente del riñón para sostener las funciones que le son inherentes, entre ellas (pero no limitadas a éstas), el mantenimiento del ritmo diurético, la depuración de las sustancias tóxicas originadas del metabolismo tisular y la preservación del medio interno. La IRA es un problema de relevancia mundial, cuya incidencia real ha sido difícil estimar debido a múltiples factores, como los casos subdiagnosticados o no reportados, además de las diferencias interregionales o las diferencias en el uso de criterios para el diagnóstico. Debido a la gran amenaza que representa la injuria renal aguda en la actualidad, es necesario realizar una descripción de los biomarcadores de dicha entidad, con el objetivo de realizar acciones encaminadas a su prevención y detección precoz.

### **INTRODUCCIÓN**

La injuria renal aguda (IRA) se define como la incapacidad instalada abruptamente del riñón para sostener las funciones que le son inherentes, entre ellas (pero no limitadas a éstas), el mantenimiento del ritmo diurético, la depuración de las sustancias tóxicas originadas del metabolismo tisular y la preservación del medio interno. La pérdida aguda de la función renal interfiere con el metabolismo de todos los nutrientes y es la

responsable de la aparición de situaciones hipercatabólicas, proinflamatorias y prooxidativas en el paciente. <sup>(1)</sup>

La IRA es un problema de relevancia mundial, cuya incidencia real ha sido difícil estimar debido a múltiples factores, como los casos subdiagnosticados o no reportados, además de las diferencias interregionales o las diferencias en el uso de criterios para el diagnóstico. A pesar de ello, según Raúl Carrillo y colaboradores, se estima que esta enfermedad tiene una incidencia de 2,1 por cada 1 000 habitantes, semejante a la del infarto agudo de miocardio. <sup>(2,3)</sup>

Según Rodríguez Palomares y colaboradores, se ha estimado un crecimiento anual de casos de IRA del 10 % desde 1988. Otras informaciones indican que: la edad avanzada predispone a la IRA, la mortalidad está disminuyendo, aunque sigue siendo elevada y el padecerla favorece el desarrollo de enfermedad renal crónica. La epidemiología también muestra que en las Unidades de Cuidados Intensivos la IRA se asocia con fallo multiorgánico, generalmente secundario a sepsis o fallo hemodinámico de otras causas y que su mortalidad es más elevada que en otros servicios hospitalarios. <sup>(4)</sup>

Los criterios diagnósticos actuales de IRA se basan en cambios en la concentración de creatinina sérica o la producción de orina, los cuales reflejan la función renal, como predictores de injuria. No obstante, solo los valores de creatinina durante la evolución aguda de la disfunción renal podrían subestimar el grado de dicha disfunción. <sup>(5)</sup>

Actualmente, un incremento de la creatinina sérica es usado como una medida predictora de disminución de la tasa de filtrado glomerular. No obstante, la relación entre estos dos parámetros no es directa y la creatinina sérica solo comienza a elevarse cuando la tasa de filtrado glomerular ha disminuido sustancialmente. <sup>(6)</sup>

En general, un biomarcador es cualquier característica capaz de ser medida de forma objetiva y evaluada como indicador de procesos biológicos normales, patológicos, o bien, de las respuestas farmacológicas a un tratamiento. Habitualmente, son parámetros de laboratorio con utilidad diagnóstica y/ o pronóstica en un proceso patológico. <sup>(7)</sup>

En la IRA, los biomarcadores constituyen un campo de investigación biomédica de gran actividad, hasta la fecha, se han estudiado en profundidad más de 50 diferentes. Su interés en la IRA es diverso: identificar pacientes en riesgo de padecerla, establecer un pronóstico de supervivencia, estimar la necesidad de tratamiento dialítico, o de prever una evolución hacia la enfermedad renal crónica. <sup>(7)</sup>

Debido a la gran amenaza que representa la injuria renal aguda en la actualidad, es necesario realizar una descripción de los biomarcadores de dicha entidad, con el objetivo de realizar acciones encaminadas a su prevención y detección precoz.

## **DESARROLLO**

La estratificación del riesgo en IRA puede ser refinada por el uso de biomarcadores funcionales y de daño y combinaciones de estos, que pueden establecer factores o marcadores de riesgo no necesariamente reflejados. Hasta la fecha, más de 3000 artículos originales han sido publicados sobre descubrimientos de nuevos biomarcadores de IRA en los últimos 10 años. <sup>(8)</sup>

La finalidad de los biomarcadores es detectar los primeros episodios de ataque renal. Estos son esencialmente proteínas sintetizadas posteriores al daño renal e indican los diferentes mecanismos de lesión: isquemia, hipoxia, la regeneración celular o la detención del ciclo celular. <sup>(9)</sup> La identificación de fenotipos de IRA, usando estos biomarcadores, puede ser una forma eficaz de predecir este síndrome. <sup>(10)</sup> En la literatura especializada estos biomarcadores están altamente recomendados.

### **Molécula de injuria renal 1**

La molécula de injuria renal 1 (KIM-1, por sus siglas en inglés), también conocida como receptor celular 1 del virus de la hepatitis A, es una glicoproteína originalmente descubierta usando análisis representacional en un esfuerzo por identificar moléculas sobrerreguladas, después de IRA isquémica, y está presente en la orina en injuria del túbulo proximal renal. Desde su descubrimiento KIM1 ha emergido como un biomarcador urinario sensible y específico de IRA en la fisiopatología de la enfermedad. <sup>(11)</sup>

La KIM-1 se expresa en la superficie del epitelio tubular de las células renales. Los niveles son indetectables en riñones normales (menor a 1ng/ml), cifras elevadas expresan daño renal en el riñón isquémico. La KIM-1 comienza a incrementarse luego de seis horas de comenzada la isquemia renal y se mantiene elevada por un período de 48 horas postinjuría. Las áreas bajo las curvas ROC de KIM-1 son altamente sensibles y específicas, alcanzando valores de 0,98. <sup>(11)</sup>

Lei y colaboradores, informan que la KIM-1 es una proteína transmembrana con obvias ventajas con respecto a otros biomarcadores. Se expresa en las células del túbulo contorneado proximal durante los estadios iniciales de isquemia renal o nefrotoxicidad. Estudios han demostrado que, en pacientes con cirrosis hepática, la KIM-1 se incrementa gradualmente y disminuyen los valores de la tasa de filtración glomerular. <sup>(12)</sup>

Un estudio de seis pacientes con necrosis tubular aguda, confirmada por biopsia, demostró por métodos inmuno-histoquímicos niveles elevados de KIM-1 en el tejido epitelial tubular de este grupo de pacientes, comparado con injuria renal de otras etiologías y, a su vez, comparado con pacientes con enfermedad renal crónica ( $2,92 \pm 0,61$  vs.  $0,63 \pm 0,17$  vs.  $0,72 \pm 0,17$ ), respectivamente, con una  $p < 0,01$  a favor del grupo de necrosis tubular aguda, con lo que se evidencia que este marcador puede ser de utilidad en el diagnóstico temprano y discriminatorio de injuria renal aguda, secundaria a esta entidad. <sup>(13)</sup>

### **Lipocalcina asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria**

Uno de los biomarcadores más opcionados es la lipocalcina, asociada a la gelatinasa del neutrófilo urinaria (NGAL, por sus siglas en inglés), la cual es producida principalmente por los neutrófilos y las células del epitelio tubular renal. Es una proteína normalmente presente en diversos tejidos humanos y su expresión está incrementada como una respuesta inmune a inflamación o injuria del epitelio. <sup>(14)</sup>

En una persona saludable, NGAL es filtrada del plasma sanguíneo por el glomérulo, cuando esta pasa por los riñones. Entonces, es reabsorbida hacia el plasma en los túbulos. Sin embargo, la inflamación del riñón en la IRA puede causar la expresión de NGAL en la orina, puesto que hay una reducción de la tasa de filtrado glomerular y un

incremento en la expresión de esta molécula por el hígado y los pulmones. Esto significa que la acumulación de NGAL en el plasma sanguíneo, con incremento de sus concentraciones en plasma y orina, podría indicar la existencia de IRA. <sup>(15)</sup>

Un estudio austríaco <sup>(16)</sup> mostró que la NGAL tenía una especificidad de 98,4 % (IC de 95 %: 97,0 %-99,3 %) y una sensibilidad de 72 % (IC de 95 %: 44 %-92 %) para el diagnóstico de injuria renal aguda.

En un estudio colombiano, <sup>(17)</sup> cuyo objetivo fue determinar si la NGAL era un factor temprano de predicción de función retardada del injerto renal, informó que se encontró que el valor de la LAGN urinaria, medido a las 48 horas del trasplante, predecía la función retardada del injerto; al compararlo con el porcentaje de descenso de la creatinina sérica, este detectó con mayor exactitud el riesgo de dicho retardo. Se cree que la NGAL induce inhibición del crecimiento bacteriano, disminución de la apoptosis y aumento de la proliferación en los túbulos renales, lo cual constituye una posible vía de protección renal.

En los estudios en ratones, con isquemia e “injuria” por reperfusión, se encontró que, al administrar NGAL recombinante por vía intraperitoneal, el daño de los tejidos renales y el número de células apoptóticas eran menores, que había un incremento en la proliferación de las células tubulares y el valor de la creatinina sérica era más bajo, hallazgos que sugieren que la NGAL aumenta como reacción a la “injuria” y puede desempeñar un papel importante en la recuperación renal. <sup>(18)</sup>

La combinación de NGAL urinaria con otras variables clínicas permitiría incrementar la precisión, para identificar en forma temprana casos de alto riesgo de progresión a lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, lo que, a su vez, podría contribuir en reducción de tiempos de ventilación mecánica, estancia en la UCI, morbilidad y mortalidad. <sup>(19)</sup>

### **Interleucina-18 (IL-18)**

Es una citocina proinflamatoria, de la superfamilia de las IL-1; se encuentra en monocitos, fibroblastos y células tubulares renales proximales epiteliales. La capacidad de la IL-18 en orina, para mediar lesión isquémica proximal tubular proinflamatoria en ratones y las

respuestas a través de sus acciones sobre el receptor de tipo Toll 4, ha proporcionado un argumento suficientemente válido para su uso como un biomarcador humano en casos de lesión renal aguda. <sup>(20)</sup>

La IL-18 presenta una alta correlación entre los niveles de pico y aumento de la gravedad de IRA y mortalidad. Se relaciona con una variedad de entornos clínicos, incluyendo la función retardada del injerto, cirugía cardíaca y el síndrome de dificultad respiratoria aguda y en pacientes con y sin enfermedad renal aguda y crónica. El área bajo la curva ROC es de 0,95 con una sensibilidad de 85 % y especificidad del 88 %. <sup>(21)</sup>

La IL-18 es a la vez un mediador y biomarcador en el daño renal agudo y es un excelente prototipo, ya que, además, a diferencia de muchos marcadores biológicos actualmente bajo investigación, la IL-18 ya se puede medir fácilmente usando kits disponibles comercialmente, la prueba es rápida, fiable, precisa y relativamente barata, facilitando de este modo la utilidad clínica a corto plazo. <sup>(22)</sup>

Las concentraciones urinarias de IL-18 marcadamente elevadas se correlacionan con la severidad de la lesión renal aguda (LRA), como también con la mortalidad; sin embargo, no ha demostrado capacidad de predecir el desarrollo a futuro de IRA. En estudios realizados en humanos, con diversas enfermedades renales, las concentraciones urinarias de IL-18 fueron significativamente mayores y tenían sensibilidad y especificidad del 90 % para el diagnóstico temprano, estratificación de riesgo y pronóstico, fundamentalmente para diferenciar la necrosis tubular aguda isquémica de otras formas en comparación con controles sanos y con otras patologías renales, incluyendo infección de vías urinarias, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrítico y azoemia prerrenal. <sup>(23)</sup>

### **Inhibidor tisular de metaloproteinasa 2 (TIMP2) y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7)**

TIMP-2 e IGFBP7 son proteínas de detención de la fase G1 del ciclo celular, expresadas en las células tubulares renales durante periodos de estrés celular o injuria. El TIMP-2 inhibe la actividad de las metaloproteinasas de la matriz y exhibe un número de efectos independientes de las metaloproteinasas de la matriz, muchos centrados en la regulación del ciclo celular. La IGFBP7 es una proteína secretada, que es miembro de la

superfamilia de las IGFBP, cuya función es regular la biodisponibilidad de factores de crecimiento insulínico mediante fijación directa de baja afinidad. <sup>(24)</sup>

La sobrerregulación de TIMP-2 e IGFBP7 en pacientes con IRA ha sido propuesta para reflejar su función inhibidora de crecimiento, puesto que la detención del ciclo celular es una consecuencia conocida de IRA. Sin embargo, hay mucho que continúa siendo pobremente entendido referente al papel biológico de estas proteínas en IRA, más allá de su utilidad como biomarcadores. Su supuesto rol como inductores de la detención de la fase G1 del ciclo celular en los riñones es aun especulativo, dado que estas proteínas son capaces de inducir una amplia variedad de respuestas celulares. <sup>(25)</sup>

La combinación de estos dos biomarcadores parece ser altamente predictiva de los pacientes que desarrollarán LRA moderada a severa en las próximas 12-24 h. El desempeño de estos marcadores comparados con otros tiene un área bajo la curva ROC con un índice de confiabilidad (IC) del 95 % superior a 0,8, especialmente cuando se combinan. La aplicación del MAKE30 (que predice eventos renales adversos dentro de los 30 días, como la muerte, la necesidad de TRR o la duplicación de la creatinina) aumenta sustancialmente con el uso deTIMP-2/IGFBP-7, cuando los valores son > 0,3 (ng/ml)<sup>2</sup>/1000 y se duplicaron con valores > 2,0 (ng/ ml)<sup>2</sup>/1000. <sup>(26)</sup>

### **N-acetil-β-glucosamidasa urinaria**

La N-acetil-β-glucosamidasa urinaria es una enzima lisosomal de aproximadamente 140 kDa, producida por los túbulos proximales y distales renales, que no es filtrada por el glomérulo renal. Es un marcador urinario sensible de IRA, puesto que refleja pérdida de la integridad de los lisosomas en las células de los túbulos renales. Es inhibida por la urea, los solventes industriales y los metales pesados. <sup>(27)</sup>

Según Su Hooi Teo y colaboradores, <sup>(28)</sup> se ha demostrado que los niveles urinarios de esta enzima se encuentran elevados en pacientes que requieren terapia de reemplazo renal en necrosis tubular aguda.

Un estudio realizado en Nicaragua <sup>(29)</sup> informa que, normalmente, en la orina se encuentra una pequeña cantidad de NABG, pero su actividad se incrementa cuando

existe daño en las células del epitelio tubular proximal del riñón. NABG ha sido utilizado previamente como marcador de nefrotoxicidad a metales pesados, antibióticos, nefropatía inducida por contraste y daño tubular, debido a urolitiasis o a infecciones de las vías urinarias, tanto en adultos como en niños. La concentración mediana de NABG (mU/mg) en los adolescentes nicaragüenses fue comparable a la reportada por controles sanos (1,5, RIC 1,04-2,2 vs 2,3, RIC 1,9-3,4) y significativamente menor que los valores reportados para pacientes hospitalizados con IRA y pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

## **CONCLUSIONES**

Los biomarcadores en la injuria renal (IRA) aguda constituyen un campo de investigación biomédica de gran actividad, según está evidenciado, al ser frecuente en la literatura científica encontrar trabajos sobre este tema. La gran utilidad de los biomarcadores para establecer un diagnóstico precoz de esta enfermedad o prever su evolución, una vez instalado el daño, justifican esta prolífera presencia en informes científicos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rivas Sierra R. Apoyo Nutricional en la Insuficiencia Renal Aguda. Rev. Cubana Aliment. Nutric. [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 24(2): S161-S169. Disponible en: [http://www.revicubalimentosnut.sld.cu/Vol\\_24\\_2\\_Suplemento\\_1/ApoyoNutricional\\_IRA\\_Vol\\_24\\_2\\_Supl\\_1.pdf](http://www.revicubalimentosnut.sld.cu/Vol_24_2_Suplemento_1/ApoyoNutricional_IRA_Vol_24_2_Supl_1.pdf).
2. Carrillo Esper R, Díaz Carrillo MA, Rosales Gutiérrez AO, Pérez Calatayud AA, Meza Márquez JM, Chávez Mendoza CA. Ataque renal. Propuesta de un nuevo concepto. Med. Int. Méx. [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 30: 696-706. Disponible en: [https://www.medigraphic.com/pdfs/medint\\_mex/mim-2014/mim146i.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/medint_mex/mim-2014/mim146i.pdf).
3. Lluncor J, Cruz Encarnación MJ, Cieza J. Factores asociados a injuria renal aguda en pacientes incidentes de un hospital general de Lima- Perú. Rev. Med. Hered. [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 26(1): 24-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3380/338038599005.pdf>.

4. Rodríguez Palomares JR, Liaño García F, Tenorio Cañamas MT, de Arriba G. Fracaso renal agudo. Concepto, definición, epidemiología, etiopatogenia y clasificación, manifestaciones clínicas, complicaciones y diagnóstico diferencial. *Medicine* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 11(81): 4842-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.06.002>.
5. Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FT. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* [revista en internet]. 2019 [citado 30 de noviembre 2019]; 157(4): 1554-1555. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.090>.
6. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Van Biesen W. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 389(10084): 2139–51. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31329-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31329-6).
7. Liaño García F, Rodríguez Palomares JR, Raoch Michaels IV, Tenorio Cañamas MT. Fracaso renal agudo. Factores pronósticos, predisponentes y desencadenantes. Tratamiento y biomarcadores. *Medicine* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 11(81): 4852-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.06.003>.
8. McMahon BA, Koyner JL. Risk Stratification for Acute Kidney Injury: Are Biomarkers Enough? *Adv. Chronic Kidney Dis.* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 23(3): 167-178. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.03.001>.
9. Chávez Hernández BH, Alcántara Gress TD, Juárez Pichardo JS, Ulibarri Hernández A. Lineamientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con lesión renal aguda. Revisión basada en evidencia. *Rev. Mex. Anest.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 40(3): 195-206. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma173g.pdf>.

10. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, Wheeler DS, Manning PB, Chawla LS, et al. Combining Functional and Tubular Damage Biomarkers Improves Diagnostic Precision for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Am. Coll. Cardiol.* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 64(25): 2753-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310455/>.
11. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood Kidney Injury Molecule1 Is a Biomarker of Acute and Chronic Kidney Injury and Predicts Progression to ESRD in Type I Diabetes. *J Am. Soc. Nephrol.* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]; 25(10): 2177–2186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178434/>.
12. Lei L, Ping Li L, Zeng Z, Xi Um J, Yang X, Zhou C, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci. Rep.* [revista en internet]. 2018 [citado 30 de noviembre 2019]; 8: 7962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962573/>.
13. Roldán Giraldo JS, Tovar Arboleda P, Nieto JF. Diagnóstico temprano de injuria renal aguda: nuevos biomarcadores. *Nefrol. Argent.* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 13(2): 93-96 Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/305109218\\_DIAGNOSTICO\\_TEMPRANO\\_DE\\_INJURIA\\_RENAL\\_AGUDA\\_NUEVOS\\_BIOMARCADORES](https://www.researchgate.net/publication/305109218_DIAGNOSTICO_TEMPRANO_DE_INJURIA_RENAL_AGUDA_NUEVOS_BIOMARCADORES).
14. Niet Ríos JF, Serna Higueta LM, Ocampo Kohn C, Aristizábal Alzate A, Vélez Echeverry C, Vanegas Ruiz JJ, et al. La lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos como fator temprano de predicción de la función retardada del injerto renal. *Biomédica* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 36(2): 213-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2703>.
15. Clinch J, Morris E, Radhakrishnan M, Keevil S, Lewis C. The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. *Nat. Ins. Heal. Care.* [revista en internet]. 2014 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib3/resources/the-ngal-test-for-early-diagnosis-of-acute-kidney-injury-pdf-1763863813573>.

16. Ribitsch W, Schilcher G, Quehenberger F, Pilz S, Portugaller RH, Truschnig Wilders M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) fails as an early predictor of contrast induced nephropathy in chronic kidney disease (ANTI-CI-AKI study). *Sci. Rep.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 7: 41300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5269674/>.
17. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am. Soc. Nephrol.* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de noviembre 2019]; 21(1): 189-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799276/>.
18. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am. J Kidney Dis.* [revista en internet]. 2008 [citado 30 de noviembre 2019]; 52(3): 595-605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.Ajkd.2008.01.020>.
19. Carrillo Esper R, Meza Márquez JM, Nava López JA, Zepeda Mendoza AD, Díaz Carrillo MA, Pérez Calatayud AA. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria como biomarcador temprano de lesión renal aguda grave en Cuidados Intensivos. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. y Ter. Int.* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 30(1): 10-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti2016/ti161c.pdf>.
20. Espinosa Sevilla A, Amezcua Macías AI, Ruiz Palacios PC, Rodríguez Weber F, Díaz Greene E. Nuevos marcadores de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Med. Int. Méx.* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 29(5): 513-517. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim135j.pdf>.
21. Terán González JO, Rosales Rodríguez ML, Corral Carrillo MA, Ramírez del Pilar R, M Mejía A, López Alferez R, ET al. Nuevos biomarcadores de daño renal agudo. *Rev. Med. Petróleos Mex.* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 37. Disponible en: [https://www.academia.edu/37307772/Nuevos\\_biomarcadores\\_de\\_da%C3%B1o\\_renal\\_agudo](https://www.academia.edu/37307772/Nuevos_biomarcadores_de_da%C3%B1o_renal_agudo).

22. Guerra de Muñoz M, Álvarez M. Biomarcadores promisorios para la lesión renal aguda. *Laborat. Actual* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 44: 34-49. Disponible en: [http://abj.org.co/images/revistas/vol\\_44/Pag.%2034-49%20Biomarcadores%20promisorios%20para%20la%20lesi%C3%B3n%20renal%20aguda.pdf](http://abj.org.co/images/revistas/vol_44/Pag.%2034-49%20Biomarcadores%20promisorios%20para%20la%20lesi%C3%B3n%20renal%20aguda.pdf).
23. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am. J Kidney Dis.* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 68(1): 19-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921267/>.
24. Kashani K, al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de noviembre 2019]; 17(1): R25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057242/>.
25. Chen LX, Koyner JL. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de noviembre 2019]; 31(4): 633–648. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.002>.
26. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* [revista en internet]. 2017 [citado 30 de noviembre 2019]; 31(3): 331-344. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003>.
27. Ramírez Rubio O, Brooks O, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Parikh CR, et al. Biomarcadores de daño renal temprano en adolescentes nicaragüenses [en línea]. Boston: Escuela de Salud Pública, Universidad de Boston; 2012 [citado 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/InformeAdolescentes25Junio2012.pdf>.
28. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Fabien A, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann. Intensive Care* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de noviembre 2019]; 6: 48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882312/>.

29. Christov M, Neyra JA, Gupta S, Leaf DE. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho in AKI. *Semin. Nephrol.* [revista en internet]. 2019 [citado 30 de noviembre 2019]; 39(1): 57–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.005>.