

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PRUEBA DE ESTRÉS CON FUROSEMIDA Y
BIOMARCADORES COMO MARCADORES DE PREDICCIÓN PARA
PROGRESIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES
CON HIPOALBUMINEMIA”**

Por

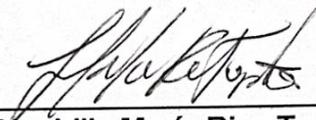
DRA. NAYELI NICTÉ LÓPEZ VILLA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

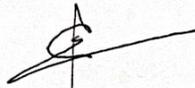
NOVIEMBRE 2024

**“PRUEBA DE ESTRÉS CON FUROSEMIDA Y BIOMARCADORES COMO
MARCADORES DE PREDICCIÓN PARA PROGRESIÓN DE LA LESIÓN
RENAL AGUDA EN PACIENTES CON HIPOALBUMINEMIA”**

Aprobación de la tesis:



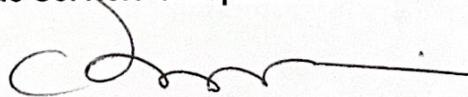
Dra. Lilia María Rizo Topete
Director de la tesis
Coordinador de Investigación



Dra. Elisa María Guerrero González
Coordinador de Enseñanza



Dra. Mara Cecilia Olivo Gutiérrez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres que me han apoyado desde el inicio de mi carrera, la especialidad en Medicina Interna y ahora la subespecialidad en nefrología, siempre de manera incondicional. Definitivamente son el motivo de que haya podido llegar a este punto y ha sido un trabajo en equipo.

Agradezco a mi hermano que me motiva a seguirme superando en todo aspecto.

A Megara que ha sido mi fiel compañera, ha estado conmigo en las buenas y las malas, que se ha desvelado conmigo y que se ha convertido en un pilar sumamente importante en mi vida.

A mis maestros, por enseñarme, guiarme y ayudarme en todo el proceso de mi formación.

A a mis compañeros y amigos, que se han convertido en una familia en la que me he podido apoyar y que siempre han estado en los momentos más complicados.

ÍNDICE

TÍTULO	1
RESUMEN.....	2
CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 ANTECEDENTES Y GENERALIDADES DE LESIÓN RENAL AGUDA	5
2.2 TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE.....	6
2.3 HIPOALBUMINEMIA	7
2.4 ANTECEDENTES.....	8
2.5 JUSTIFICACIÓN.....	10
CAPÍTULO III. HIPÓTESIS	13
3.1 HIPÓTESIS.....	14
CAPÍTULO IV. OBJETIVOS.....	15
4.1 OBJETIVOS.....	16
CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	18
5.2 Población:.....	18
5.3 Periodo:	18
5.4 Criterios de inclusión:.....	18
5.5 Criterios de exclusión:.....	18
5.6 Tabla de variables	19
5.7 Tamaño de la muestra	22
5.8 Intervención	23
5.9 Metodología	24
5.10 Análisis estadístico	26
5.11 Mecanismo de confidencialidad.....	26
5.12 Consentimiento informado	27
5.13 Consideraciones éticas.....	27
CAPÍTULO VI. RESULTADOS.....	28
Resultados.....	29
CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN	38
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES	41



CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA 43

TÍTULO

**“PRUEBA DE ESTRÉS CON FUROSEMIDA Y
BIOMARCADORES COMO MARCADORES DE
PREDICCIÓN PARA PROGRESIÓN DE LA
LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON
HIPOALBUMINEMIA”**

RESUMEN

Antecedentes: La lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes sometidos a la prueba de estrés con furosemida se clasifican en dos categorías: los "respondedores", que muestran una diuresis superior a 200 ml dos horas después de la administración del fármaco, y los "no respondedores", que presentan una diuresis inferior a 200 ml. Se ha sugerido que la hipoalbuminemia podría afectar la diuresis tras la administración de furosemida, esto debido a que este medicamento se une en un 95% a proteínas plasmáticas. Por lo tanto, el objetivo es evaluar la eficacia de la prueba de estrés con furosemida en pacientes con hipoalbuminemia.

Material y métodos: Este estudio es cuasi-experimental y prospectivo. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes participantes, así como la aprobación del comité de ética. Estos pacientes fueron seleccionados de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", diagnosticados con lesión renal aguda KDIGO 1 y 2, y con niveles de albúmina sérica inferiores a 3 g/dL. Se administró una dosis única de furosemida, calculada entre 1-1.5 mg/kg, a pacientes sin antecedentes de enfermedad renal previa ni signos clínicos o pruebas que indicaran hipovolemia.

Resultados: De los 55 pacientes que participaron en el estudio, 26 (47.3%) eran mujeres y 29 (52.7%) hombres. La edad promedio fue de 55 años, con un rango de 18 a 84 años. En términos de comorbilidades, 52 de los 55 participantes (94.5%) no tenían antecedentes de enfermedad hepática. Al examinar la evolución de la lesión renal aguda hacia KDIGO 3, se observó que 47 (85.5%) de los participantes no presentaron progresión de la enfermedad, mientras que 8 (14.5%) sí progresaron a KDIGO 3. La media de albúmina en esta población fue de 1.918 mg/dl. El 67.2% de los pacientes fueron clasificados como respondedores a la prueba de estrés con furosemida, en contraste con el 32.7% que no respondieron. Dentro del grupo de

respondedores, la mayoría de los pacientes se ubicó en los rangos de 2-2.4 mg/dl y 1.9-1.5 mg/dl.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que no existe una asociación significativa entre la hipoalbuminemia y la respuesta a la prueba de estrés con furosemida. No obstante, es relevante señalar que los niveles de albúmina sérica que mostraron una mayor respuesta a la furosemida se encontraban en los rangos de 2-2.4 mg/dl y 1.9-1.5 mg/dl. En consecuencia, se concluye que no hay evidencia estadística significativa que respalde la administración de albúmina intravenosa antes de la furosemida durante la prueba de estrés con el fin de mejorar la respuesta a este último.

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES Y GENERALIDADES DE LESIÓN RENAL AGUDA

La lesión renal aguda (LRA) es una condición clínica que puede resultar mortal tanto a corto como a largo plazo, y su incidencia ha ido en aumento en pacientes hospitalizados, tanto en países de altos ingresos como en aquellos de ingresos medios y bajos. Además, representa una complicación bastante frecuente en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI), generalmente como consecuencia de otras condiciones subyacentes, con múltiples causas y factores de riesgo asociados, lo que la clasifica como una condición mixta, y en muchas ocasiones es muy difícil determinar la etiología. Esto puede llevar a desenlaces clínicos graves, a un aumento significativo de los costos sanitarios y a la posibilidad de progresar a enfermedad renal crónica (ERC), que eventualmente podría requerir tratamientos sustitutivos renales y, en última instancia, poner en riesgo la vida del paciente.

La definición de LRA ha evolucionado a lo largo del tiempo, pasando por los criterios iniciales de "Riesgo, Lesión, Fracaso, Pérdida y Etapa Final" (RIFLE) y la clasificación de la Red AKI (AKIN), hasta la actual clasificación de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [1,2,3].

De acuerdo con KDIGO, el diagnóstico de LRA se establece al cumplir con alguno de los siguientes criterios: un aumento de la creatinina sérica de 0.3 mg/dL o más en un período de 48 horas, un incremento de la creatinina sérica de al menos 1.5 veces el nivel basal en los últimos siete días, o un volumen urinario inferior a 0.5 mL/kg/h durante al menos 6 horas (4,5).

KDIGO categoriza la LRA en tres estadios:

- KDIGO 1: Aumento de creatinina sérica entre 1.5 y 1.9 veces el nivel basal o ≥ 0.3 mg/dL, o bien, flujo urinario < 0.5 mL/kg/h durante 6-12 horas.
- KDIGO 2: Aumento de creatinina sérica entre 2 y 2.9 veces el nivel basal o un flujo urinario < 0.5 mL/kg/h durante ≥ 12 horas.
- KDIGO 3: Aumento de la creatinina sérica tres veces el nivel basal o ≥ 4 mg/dL, inicio de terapia de reemplazo renal, flujo urinario < 0.3 mL/kg/h durante ≥ 24 horas o anuria por ≥ 12 horas.

La LRA es un síndrome clínico complicado con múltiples causas, que incluyen enfermedades renales específicas como la nefritis intersticial aguda, glomerulopatías y vasculitis agudas, así como condiciones no específicas como la isquemia, y trastornos extrarrenales como la hiperazoemia prerrenal o la nefropatía obstructiva postrenal (6).

Debido a esta diversidad de causas y factores de riesgo asociados con la LRA, se ha evidenciado que las estrategias de prevención pueden reducir notablemente la mortalidad en estos pacientes. Por lo anterior, es de suma importancia un diagnóstico temprano para implementar medidas que minimicen el daño renal, evitando así la progresión de la enfermedad y la necesidad de terapia de reemplazo renal (7,8).

2.2 TEST DE ESTRÉS CON FUROSEMIDE

Actualmente, una herramienta valiosa para anticipar la evolución de la lesión renal aguda es la Prueba de Estrés con Furosemida, tal como la describen Chawla et al. Esta evaluación implica la administración de furosemida para medir la función renal, específicamente función tubular, del paciente a través del análisis de la diuresis (9).

La furosemida, un diurético de asa, opera al inhibir el sistema de cotransporte de cloruro de sodio, lo que impide la reabsorción de sodio y cloruro en los túbulos proximal y distal, así como en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. Este mecanismo provoca un incremento en la eliminación de agua, sodio, cloruro, magnesio y calcio.

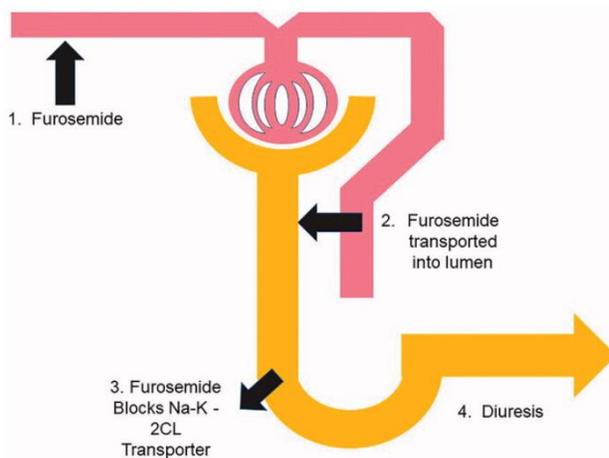


Fig. 1. Esquema de funcionamiento de furosemide

Después de llevar a cabo la prueba, los pacientes se dividen en dos categorías: respondedores y no respondedores, basándose en la cantidad de orina generada tras la administración del medicamento. Un paciente se considera respondedor si produce más de 200 ml en las dos horas posteriores a la administración de furosemida. Por otro lado, se le clasifica como no respondedor si la cantidad de diuresis es inferior a 200 ml durante el mismo intervalo.

2.3 HIPOALBUMINEMIA

El manejo de la lesión renal aguda está centrado en la prevención de daños adicionales en los riñones y en la mitigación de agresiones nefrotóxicas. Esto implica la corrección de la hipovolemia y la reanimación hemodinámica adecuada.

La terapia de reemplazo renal (TRR) se aplica en aproximadamente un 10-15% de los pacientes en estado crítico con LRA, y en más del 75% de estos casos, se inicia mediante este tratamiento. No obstante, a pesar de la disponibilidad de guías oficiales, existe una gran variabilidad en cuanto al momento ideal para iniciar la TRR, así como una carencia de indicadores de alta calidad relacionados con la prescripción, suministro y evaluación de este tratamiento.

Una de las alteraciones más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos es la hipoalbuminemia, que está relacionada con un estado inflamatorio sistémico. Esta condición se define como una concentración sérica de albúmina que es inferior a 3.5-4.0 g/dL o igual o menor a 3.5 mmol/L. La condición proinflamatoria incrementa la permeabilidad de los capilares, provocando la fuga de albúmina sérica hacia el espacio intersticial, resultando, entonces, en su expansión y un aumento en el volumen de distribución de la albúmina. Este incremento en la permeabilidad vascular puede ser provocado por traumatismos, enfermedades críticas o crónicas, insuficiencia orgánica y por cáncer.

La hipoalbuminemia ha sido identificada como un factor de riesgo significativo para un aumento en la morbilidad, mortalidad y el desarrollo de LRA. Según el estudio "Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury", que se basa en observaciones de pacientes quirúrgicos y en unidades de cuidados intensivos, se concluyó que la hipoalbuminemia actúa como un predictor relevante de LRA (odds ratio combinado = 2.34; intervalo de confianza del 95%: 1.74-3.14) y de la mortalidad asociada a LRA (OR combinado = 2.47; IC del 95%: 1.51-4.05).

2.4 ANTECEDENTES

Diversas investigaciones han evidenciado una notable incidencia de la lesión renal aguda (LRA) en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Un ejemplo es el estudio

AKI-EPI, que indicó que el 62.5% de los pacientes en UCI desarrollaron LRA. Las comorbilidades más comunes entre estos pacientes incluyeron cáncer, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus. Además, se ha observado que la gravedad de la LRA incrementó de manera significativa el riesgo de mortalidad:

- Estadio 1 de KDIGO: OR 2.19 (IC 95%: 1.44-3.35)
- Estadio 2 de KDIGO: OR 3.88 (IC 95%: 2.42–6.21)
- Estadio 3 de KDIGO: OR 7.18 (IC 95%: 5.13-10.04)

En cuanto a la terapia de reemplazo renal (TRR), el 13.5% de los pacientes requirieron el inicio de esta, siendo las modalidades más frecuentes la TRR continua lenta (75.2%), seguida de la hemodiálisis intermitente (24.1%) y la diálisis peritoneal (0.7%).

Por otro lado, el estudio más reciente titulado “Epidemiología de la lesión renal aguda en unidades de cuidados intensivos en Beijing: el estudio multicéntrico BAKIT” reportó una incidencia de LRA en UCI del 51%. Las principales causas identificadas fueron hipovolemia (25.4%), sepsis (22%) e insuficiencia cardíaca (20.5%). En términos de mortalidad, se corroboró que la gravedad de la LRA aumentaba significativamente el riesgo de muerte, coincidiendo con lo hallado en el estudio AKI-EPI.

El porcentaje de pacientes que requirieron TRR en el estudio BAKIT fue inferior (9%) en comparación con el estudio AKI-EPI. Asimismo, la TRR continua fue la modalidad predominante en este grupo, representando el 97.9% de los casos.

Ambos estudios enfatizan la alta prevalencia de LRA en pacientes críticos en UCI, subrayando su impacto en la mortalidad y morbilidad, así como su relevancia en el entorno clínico.

2.5 JUSTIFICACIÓN

En las últimas dos décadas, se han logrado grandes progresos en la identificación de biomarcadores moleculares que permiten la detección y evaluación de la LRA. Algunos de los biomarcadores más relevantes incluyen la Interleucina-18 (IL-18), la Proteína de Unión a Ácidos Grasos de Tipo Hepático (L-FABP), la Molécula 1 de Lesión Renal (KIM-1), el Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa-2 (TIMP-2) y la Proteína de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina 7 (IGFBP7), entre otros.

Sin embargo, a pesar de estos avances, sigue existiendo la necesidad de herramientas diagnósticas que sean más sensibles y específicas. En este contexto, la Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL) ha emergido como un biomarcador prometedor, destacando por su sensibilidad del 81% y especificidad del 91.3% para identificar a pacientes en riesgo de desarrollar LRA. NGAL se concentra en el plasma en respuesta a la reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR), lo que resulta en un aumento de sus niveles en sangre pocas horas después de la lesión renal. Este patrón es fundamental para facilitar una intervención temprana y un manejo adecuado.

La medición de NGAL en plasma ha mostrado ser un predictor más eficaz de la progresión de la LRA en comparación con su cuantificación en orina. Un análisis ha indicado que niveles plasmáticos superiores a 323 ng/ml aumentan más de siete veces el riesgo de progresión de la LRA, mientras que los niveles de NGAL en orina no presentaron beneficios significativos al ajustar por variables clínicas. Por lo tanto, la evaluación de la utilidad de este biomarcador en estudios futuros será esencial para validar su aplicación en la práctica clínica. (18).

Este trabajo es una continuación del trabajo de tesis del Dr. Héctor David Arriaga Zavala, en la que después de haber obtenido los resultados se decidió hacer

cambios en el objetivo inicial sin administración de albúmina previo al test de estrés de furosemide, para evaluar la respuesta de furosemide en pacientes con hipoalbuminemia.

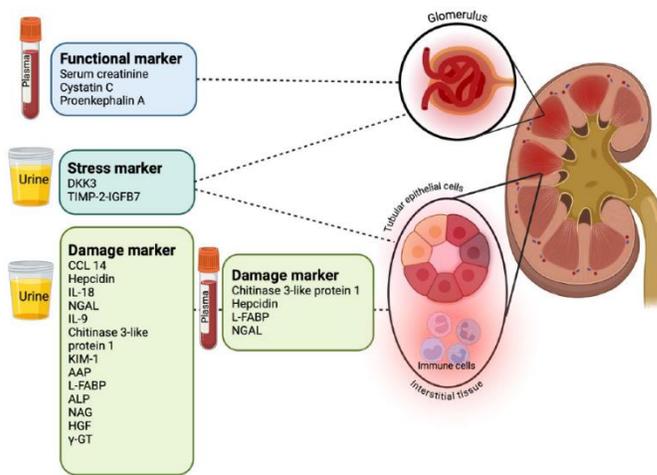


Fig. 2. Esquema de región lesionada según biomarcadores de LRA.

Un impedimento para la adopción de estos biomarcadores es su elevado costo. Sin embargo, en 2013, Chawla et al. introdujeron la “Prueba de Estrés con Furosemida” (PEF) como un método para anticipar la evolución de la lesión renal aguda (LRA) de los estadios AKIN I y II a AKIN III. Este análisis concluyó que la PEF es un predictor eficaz de la progresión de la LRA, revelando que los pacientes en esta situación generan significativamente menos orina durante las primeras seis horas después de la prueba ($p < 0.001$). Además, se determinó que un volumen urinario inferior a 200 ml en las dos horas siguientes a la administración del fármaco era el umbral óptimo, con una sensibilidad del 87.1% y una especificidad del 84.1% (19).

No obstante, el estudio señaló que pocos análisis tuvieron en cuenta los niveles de albúmina sérica, un factor importante dado que el 95% de la furosemida se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina (23). La hipoalbuminemia podría

generar resistencia al fármaco, lo que reduciría su eficacia y podría comprometer la confiabilidad de la PEF.

Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de la Prueba de Estrés con Furosemida para predecir la progresión de la LRA, la mortalidad y la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con hipoalbuminemia. Además, se examinó la precisión y utilidad del biomarcador NGAL urinario como herramienta predictiva de la progresión de la LRA.

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

- En los pacientes con Lesión Renal Aguda en estadios KDIGO 1 y 2 y que se encuentren con hipoalbuminemia, la Prueba de Estrés con Furosemida no será útil para determinar la progresión hacia el estadio KDIGO 3.

Hipótesis nula:

- En los pacientes con Lesión Renal Aguda en estadios KDIGO 1 y 2 y que se encuentren con hipoalbuminemia, la Prueba de Estrés con Furosemida será útil para determinar la progresión hacia el estadio KDIGO 3.

CAPÍTULO IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Determinar la precisión de la Prueba de Estrés con Furosemida y NGAL como predictor de la progresión de Lesión Renal Aguda hacia KDIGO III en pacientes con hipoalbuminemia y KDIGO I y II.

Objetivos secundarios:

- Determinar la necesidad de la implementación de Terapia Sustitutiva Renal
- Evaluar la mortalidad a 15 días del diagnóstico de la Lesión Renal Aguda

CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico cuasi experimental, prospectivo.

5.2 Población:

Pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que cuenten con el diagnóstico de Lesión Renal Aguda en estadios KDIGO 1 y 2 y que tengan albumina sérica menor a 3 g/dL.

5.3 Periodo:

Junio 2022 – noviembre 2024.

5.4 Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con albúmina menor a 3 g/dL.
- Pacientes con diagnóstico de LRA en los estadios KDIGO 1 y 2.
- Pacientes reanimados hídricamente a criterio del nefrólogo.
- Pacientes con presencia de cristales celulares en el sedimento urinario, definido como George Washington Urine Sediment Score mayor de 2 o con Fracción Excretada de Sodio (FENA) mayor a 1.
- Pacientes con sonda Foley
- Pacientes que accedan al estudio mediante el consentimiento informado

5.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con patología urinaria obstructiva.

- Pacientes con evidencia de sangrado activo
- Pacientes con alergia o sensibilidad a los diuréticos de asa.
- Pacientes con Lesión Renal Aguda KDIGO 3
- Pacientes con inadecuada reanimación hídrica previo a la prueba de estrés.
- Pacientes con Tasa de Filtrado Glomerular menor a 30 ml/min

5.6 Tabla de variables:

Variables	Tipos
1. Edad	1. Cuantitativa
2. Sexo	2. Cualitativa
3. Causa de Lesión Renal Aguda	3. Cualitativa
4. Comorbilidades	4. Cualitativa
5. Exposición a fármacos nefrotóxicos	5. Cuantitativa
6. Diuresis	6. Cuantitativa
7. Progresión a KDIGO 3	7. Cualitativa
8. Muerte	8. Cualitativa
9. Requerimiento de Terapia Sustitutiva Renal	9. Cualitativa
10. Paciente Respondedor o No Respondedor	10. Cualitativa
11. NGAL	11. Cuantitativa

Descripción de las variables:

1. Edad: Se trata de una variable cuantitativa discreta que refleja la cantidad de años que ha vivido el paciente.
2. Sexo: Esta es una variable cualitativa nominal dicotómica que determina si el paciente es hombre o mujer.

3. Causa de Lesión Renal Aguda: Es una variable cualitativa nominal politómica que identifica la causa por la que el paciente desarrolló la Lesión Renal Aguda, incluyendo opciones como sepsis, choque hipovolémico, exposición a nefrotóxicos, patología quirúrgica y otras.
4. Comorbilidades: Esta variable cualitativa nominal politómica señala las condiciones de salud asociadas al paciente, clasificándose en: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Insuficiencia Cardíaca, entre otras.
5. Exposición a fármacos nefrotóxicos: Se refiere a una variable cuantitativa discreta que indica la cantidad de medicamentos potencialmente dañinos a los que el paciente ha estado expuesto.
6. Diuresis: Es una variable cuantitativa discreta que mide el volumen de orina producido por el paciente tras la administración de furosemida, contabilizándose desde la primera hasta la sexta hora después de la administración del medicamento.
7. Progresión a KDIGO 3: Esta variable cualitativa dicotómica clasifica a los pacientes como “progresor” o “no progresor”, refiriéndose a aquellos que avanzan de un estadio de Lesión Renal Aguda (LRA) KDIGO 1 o 2 al estadio 3, cumpliendo con los criterios correspondientes.
8. Muerte: Es una variable cualitativa nominal dicotómica que establece si el paciente falleció dentro de los 15 días posteriores a la prueba de estrés con furosemida, con respuestas posibles de “sí” o “no”.
9. Requerimiento de Terapia Sustitutiva Renal: Esta variable cualitativa nominal dicotómica indica si el paciente necesitó un tratamiento de sustitución renal, con respuestas de “sí” o “no”.

10. Paciente Respondedor o No respondedor: Variable cualitativa nominal dicotómica que clasifica a los pacientes como “respondedor” o “no respondedor” según su respuesta a la prueba de estrés con furosemida, siendo considerado “respondedor” si dos horas después de la administración presenta una diuresis de 200 ml o más, y “no respondedor” en caso contrario.

11. NGAL: Esta es una variable cuantitativa continua que representa el resultado de la prueba diagnóstica.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos utilizados y métodos de control de calidad de datos:

- Expediente clínico

Procedimientos para asegurar aspectos éticos en investigaciones con sujetos humanos:

- Evaluación del uso de datos personales contenidos en el expediente clínico del paciente.
- Implementación del consentimiento informado en la investigación.
- Cumplimiento de los lineamientos establecidos por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

5.7 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con la siguiente fórmula para pruebas diagnósticas con el objetivo de determinar la eficacia y utilidad de la Prueba de Estrés con Furosemida. La sensibilidad de esta prueba es del 87%, según Chawla et. al. (9), con una magnitud de error de 15%, lo anterior junto con un valor de Z de 1.64 dado por una significancia de .05 y un poder del 80%, necesitando un total de 54 sujetos de investigación.

$N = \frac{4(Z\alpha)^2(pq)}{IC^2}$			
			n=
za ²	1.64	2.6896	54.0788907
p	0.87	0.1131	
q	0.13	1.21677504	
IC	0.15		

5.8 Intervención

Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico de Lesión Renal Aguda, que cumplan con los criterios de inclusión y que cuenten con consentimiento informado, accedieron al estudio. Se les tomó una muestra de orina para la valoración del test “NGAL”, y en algunos casos se realizó sedimento urinario, posteriormente se les sometió a “Prueba de Estrés con Furosemida”, la cual consistió en administración de un bolo intravenoso de 1 mg/kg de furosemide en pacientes los que no hayan estado expuestos en los últimos 7 días a diuréticos de asa, y en caso de haber estado expuestos se les administró 1.5 mg/kg, esto, con el fin de evaluar la función tubular renal mediante la cuantificación de orina producida en las horas posteriores.



Fig. 3. Se muestran las muestras tomadas para el procesamiento de NGAL urinario mediante Getein Biotech, Inc. El resultado fue reportado en ng/ml.

5.9 Metodología

Se llevó a cabo la medición de la diuresis desde la primera hasta la sexta hora posterior a la realización de la prueba “NGAL”. El objetivo de evaluar la prueba NGAL en este estudio es establecer su eficacia como un indicador de la progresión de la LRA.

A continuación, los pacientes fueron divididos en dos grupos: “respondedores” y “no respondedores”, en función de la cantidad de orina producida hasta la segunda hora. Se consideraron “respondedores” aquellos que alcanzaron una diuresis igual o superior a 200 ml, mientras que se clasificaron como “no respondedores” aquellos que produjeron menos de 200 ml en ese mismo periodo tras la administración de Furosemda.

Ambos grupos fueron monitoreados durante 15 días con el propósito de identificar a los pacientes que necesitaran terapia sustitutiva renal o aquellos que fallecieran. Además, se empleó el expediente clínico para recopilar los datos relacionados con las variables previamente mencionadas.

Los resultados de la Prueba de Estrés con Furosemida, junto con la información extraída del expediente clínico, fueron registrados en una base de datos utilizando el programa Excel 2016 hasta completar el número necesario de pacientes para la investigación. Se utilizó la clasificación de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para determinar el estadio de la LRA, dado que es la clasificación más comúnmente empleada y reconocida a nivel mundial; esta clasificación estratifica a los pacientes en función de la creatinina sérica y el gasto urinario, parámetros que son accesibles para evaluar en nuestro entorno.

Asimismo, antes de la prueba de estrés con furosemida, se realizó una evaluación del estado de volemia del paciente mediante ultrasonografía y bioimpedancia eléctrica, lo que permite determinar el nivel de hidratación o deshidratación del mismo. Esta intervención no representa un riesgo adicional para los pacientes ni alterará los resultados del reto de estrés con furosemida. Este tipo de evaluaciones por ultrasonido se realizan de manera rutinaria en los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, al igual que las valoraciones mediante bioimpedancia.

Nuestro objetivo al realizar estas evaluaciones fue buscar una relación entre el estado hídrico del paciente y su respuesta a la prueba.

5.10 Análisis estadístico

Los datos y resultados obtenidos se almacenaron en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016, y su posterior análisis estadístico en el programa SPSS statistics.

Las variables cualitativas se representaron en frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas en sus medidas de tendencia central pertinentes; las variables fueron sometidas a la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar su tipo de distribución.

Se compararon variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararon grupos por medio de la prueba de T-student y/o U de Mann Whitney para grupos independientes.

La precisión diagnóstica para la progresión de la Lesión Renal Aguda para la Prueba de Estrés de Furosemida y el biomarcador “NGAL” se determinaron mediante el Área Bajo la Curva (ABC) y las curvas ROC, asimismo para la mortalidad y la necesidad de TSR.

5.11 Mecanismo de confidencialidad

Se excluyeron los datos personales de los participantes en los resultados de esta investigación, utilizando únicamente la información clínica contenida en los expedientes médicos de los pacientes. Solo el investigador principal tuvo acceso a la información personal de los pacientes, garantizando así la protección de la integridad de los sujetos involucrados en el estudio.

5.12 Consentimiento informado

Si el paciente o su representante optaba por participar, se les proporcionaba una explicación verbal detallada sobre el estudio, incluyendo las ventajas de su consentimiento voluntario, en presencia de dos testigos. Además, se abordaban todas las dudas que pudieran surgir en ese momento. También era necesario que se firmara un formato de consentimiento informado por escrito, el cual se adjuntaba a nuestro archivo para documentar el consentimiento otorgado por cada participante.

En situaciones donde los pacientes no podían dar su consentimiento debido a su condición médica, se proporcionaba un consentimiento informado por escrito especial al cuidador correspondiente.

5.13 Consideraciones éticas

Este estudio se apegó a lo señalado por la declaración de Helsinki, la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, principios de buenas prácticas clínicas y lo estipulado en la ley general de salud en materia de investigación. Se sometió ante el comité de ética de investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

Resultados

De los 55 pacientes involucrados en el estudio, 26 (47.273%) correspondieron a mujeres y 29 (52.727%) a hombres. La media de edad fue de 55 años, con un rango de 18 a 84 años.

Del total de pacientes, 41 (74.55%) no eran consumidores de tabaco, mientras que 14 (25.45%) sí tenían antecedente de consumo. 47 pacientes (85.46%) negaron consumo de alcohol y 8 (14.54%) sí presentaron antecedente de alcoholismo. 47 (85.46%) negaron consumo previo de drogas, mientras que 8 (14.54%) presentaron antecedente de consumo de drogas en algún momento de la vida.

De las comorbilidades, se observó que, de los 55 participantes, 52 (94.55%) no tenían antecedente de hepatopatía conocida y 3 (5.45%) sí tenía antecedente de enfermedad hepática. 54 individuos (98.182%) no tenía enfermedad cardiaca y solo 1 (1.818%) sí tenía antecedente de insuficiencia cardiaca.

Sin duda las comorbilidades más comunes corresponden a la estadística mundial de los pacientes con LRA como son Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial (Tabla 1, tabla 2).

Tabla 1. Frecuencias de Diabetes Mellitus

DM	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No	34	61.818	61.818	61.818
Si	21	38.182	38.182	100.000
Total	55	100.000		

Tabla 2. Frecuencia de Hipertensión Arterial

HTA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No	34	61.818	61.818	61.818
Si	21	38.182	38.182	100.000
Total	55	100.000		

Como se observa en las tablas 1 y 2 de prevalencia, de los 55 pacientes, 21 (38.18%) padecían Diabetes Mellitus y 21 (38.18%) padecían hipertensión arterial (Tabla 1 y 2).

Tabla 3. Frecuencias para PROGRESION KDIGO 3

PROGRESION KDIGO 3	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No progresión	47	85.455	85.455	85.455
Progresión	8	14.545	14.545	100.000
Total	55	100.000		

En el análisis de progresión de LRA KDIGO 3, se encontró que, de los 55 participantes, 47 (85.46%) no presentaban progresión de la enfermedad, mientras que 8 (14.54%) sí presentaron progresión a LRA KDIGO 3 (Tabla 3).

Tabla 4. Frecuencias para RESPONDEDOR O NO RESPONDEDOR

Respondedor o No respondedor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No Respondedor	18	32.727	32.727	32.727
Respondedor	37	67.273	67.273	100.000
Total	55	100.000		

En el análisis de la categoría de Respondedor o No Respondedor, tomando en cuenta como respondedor aquellos con uresis igual o mayor a 200ml 2 horas posteriores a la administración de furosemide, se observó que, de los 55 participantes, 37 (67.27%) se clasificaron como respondedores, mientras que 18 (32.73%) fueron considerados no respondedores (Tabla 4).

Tabla 5. Frecuencias para REQUERIMIENTO TRR

Requerimiento de TRR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No TRR	51	92.727	92.727	92.727
Requerimiento de TRR	4	7.273	7.273	100.000
Faltantes	0	0.000		
Total	55	100.000		

Se encontró que, de los 55 participantes, 51 (92.73%) no requirieron TRR, mientras que 4 (7.27%) sí llegaron a requerir TRR durante su hospitalización (Tabla 5).

Tabla 6. Frecuencias para MUERTE

Muerte	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje acumulativo
No muerte	42	76.364	76.364	76.364
Muerte	13	23.636	23.636	100.000
Faltantes	0	0.000		
Total	55	100.000		

Fallecieron 13 (23.64%) de la población estudiada (Tabla 6).

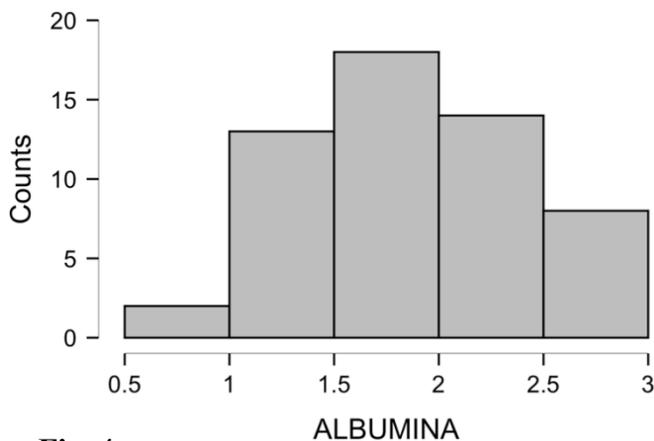


Fig. 4

Tabla 7

ALBUMINA	
Total	55
Faltantes	0
Media	1.918
SD	0.535

La media de albúmina de la población fue de 1.918mg/dl (Tabla 7 y Fig. 4).

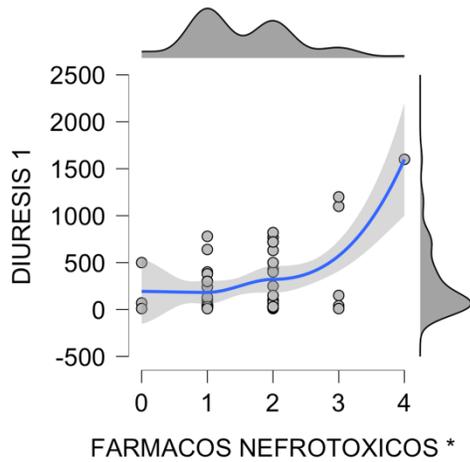
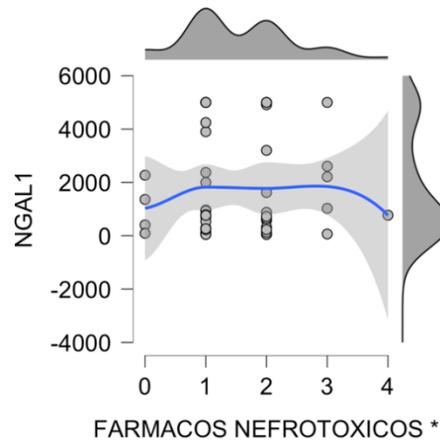


Fig.



5.

Fig. 6.

Como se observa en las gráficas de dispersión, no se encontró relación entre el número de nefrotóxicos y la diuresis de 24 horas. Tampoco hubo relación entre el número de nefrotóxicos y el nivel de NGAL urinario, la mayor concentración se encontró con la presencia de 1-2 fármacos nefrotóxicos con niveles de NGAL de < 2000ng/ml (Fig. 5 y 6).

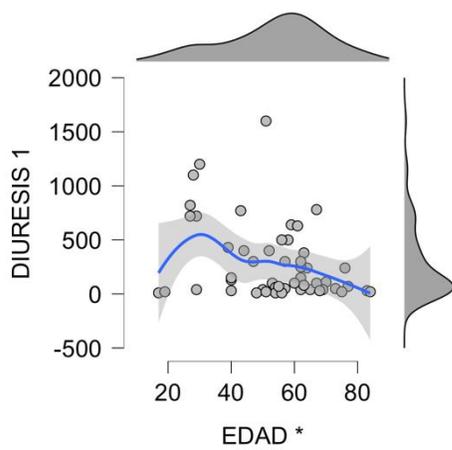


Fig. 7.

La media de edad fue de 55 años y como se observa en la gráfica de dispersión, hay un ligero descenso de gasto urinario conforme la edad, indicando una relación inversamente proporcional con el gasto urinario (Fig. 7).

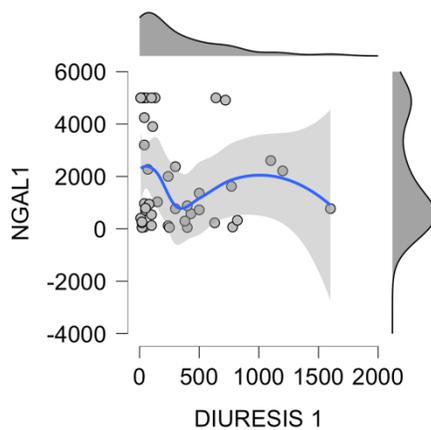


Fig. 8.

Por otro lado, la relación entre el nivel de NGAL urinario y la diuresis no tuvo relevancia en cuanto a la elevación del biomarcador y disminución del gasto urinario. Se observa una mayor concentración de NGAL entre 0-2000ng/ml con una disminución de la uresis de 0-500ml/24 hrs, lo que pudiera sugerir que este rango es el de mayor riesgo para la disminución del gasto urinario en los pacientes con LRA (Fig. 8).

Tabla 8

PROGRESION KDIGO 3		NGAL2		
		0	1	Total
0 (No progresión)	Cuenta	11.000	32.000	43.000
	Cuenta esperada	9.460	33.540	43.000
	% del total	22.000 %	64.000 %	86.000 %
1 (Progresión)	Cuenta	0.000	7.000	7.000
	Cuenta esperada	1.540	5.460	7.000
	% del total	0.000 %	14.000 %	14.000 %
Total	Cuenta	11.000	39.000	50.000
	Cuenta esperada	11.000	39.000	50.000
	% del total	22.000 %	78.000 %	100.000 %

Test Chi²

	Valor	df	p
X ²	2.296	1	0.130
N	50		

De un total de 50 muestras de NGAL urinario procesado, 43 (86%) no mostraron progresión de LRA. Dentro de este grupo, 11 (22%) tenían niveles de NGAL que reflejan una condición favorable, mientras que 32 (64%) tenían niveles que podrían estar asociados con un riesgo más elevado. En la prueba de chi cuadrada se obtuvo una p 0.130 sin significancia estadística para progresión de LRA en pacientes con niveles elevados de NGAL urinario. Con lo anterior podemos deducir que el nivel de NGAL urinario no se correlaciona con la aparición ni progresión de LRA (Tabla 8).

Tabla 9 PROGRESION KDIGO 3		Mortalidad		
		0	1	Total
0 (no progresión)	Cuenta	29.000	18.000	47.000
	Cuenta esperada	25.636	21.364	47.000
	% del total	52.727 %	32.727 %	85.455 %
1 (progresión)	Cuenta	1.000	7.000	8.000
	Cuenta esperada	4.364	3.636	8.000
	% del total	1.818 %	12.727 %	14.545 %
Total	Cuenta	30.000	25.000	55.000
	Cuenta esperada	30.000	25.000	55.000
	% del total	54.545 %	45.455 %	100.000 %

De un total de 55 participantes, 47 (85.45%) no presentaron progresión. De este grupo, 29 (61.70%) sobrevivieron. En el grupo con progresión, se registraron 8 participantes, de los cuales 7 (87.5%) fallecieron. Lo que muestra una relación muy importante entre la progresión de LRA y mortalidad que coincide con lo reportado en los múltiples estudios previos (Tabla 9).

Finalmente se dividió la hipoalbuminemia en cinco categorías:

- 1: Aquellos pacientes con albúmina sérica de 2.9 – 2.5mg/dl
- 2: 2.4-2mg/dl
- 3: 1.9-1.5 mg/dl
- 4: 1.4-1mg/dl
- <1mg/dl

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 10

Respuesta al test de estrés de furosemide		Albúmina					Total
		2 2-2.4 (mg/dl)	3 1.9-1.5	1 2.9-2.5	4 1.4-1	5 <1	
No Respondido r	Cuenta	5.000	5.000	4.000	3.000	1.000	18.000
	Cuenta esperad a	5.891	5.236	3.273	2.945	0.655	18.000
	% del total	9.091 %	9.091 %	7.273 %	5.455 %	1.818 %	32.727 %
Respondido r	Cuenta	13.000	11.000	6.000	6.000	1.000	37.000
	Cuenta esperad a	12.109	10.764	6.727	6.055	1.345	37.000
	% del total	23.636 %	20.000 %	10.909 %	10.909 %	1.818 %	67.273 %
Total	Cuenta	18.000	16.000	10.000	9.000	2.000	55.000
	Cuenta esperad a	18.000	16.000	10.000	9.000	2.000	55.000
	% del total	32.727 %	29.091 %	18.182 %	16.364 %	3.636 %	100.000 %

Como se observa en la tabla, el 67.2% de los pacientes fueron respondedores al test de estrés de furosemide, 32.7% no respondieron a la prueba. Dentro de los pacientes respondedores el grupo con mayor cantidad de pacientes se encontró en las categorías de 2-2.4mg/dl y de 1.9-1.5mg/dl (Tabla 10).

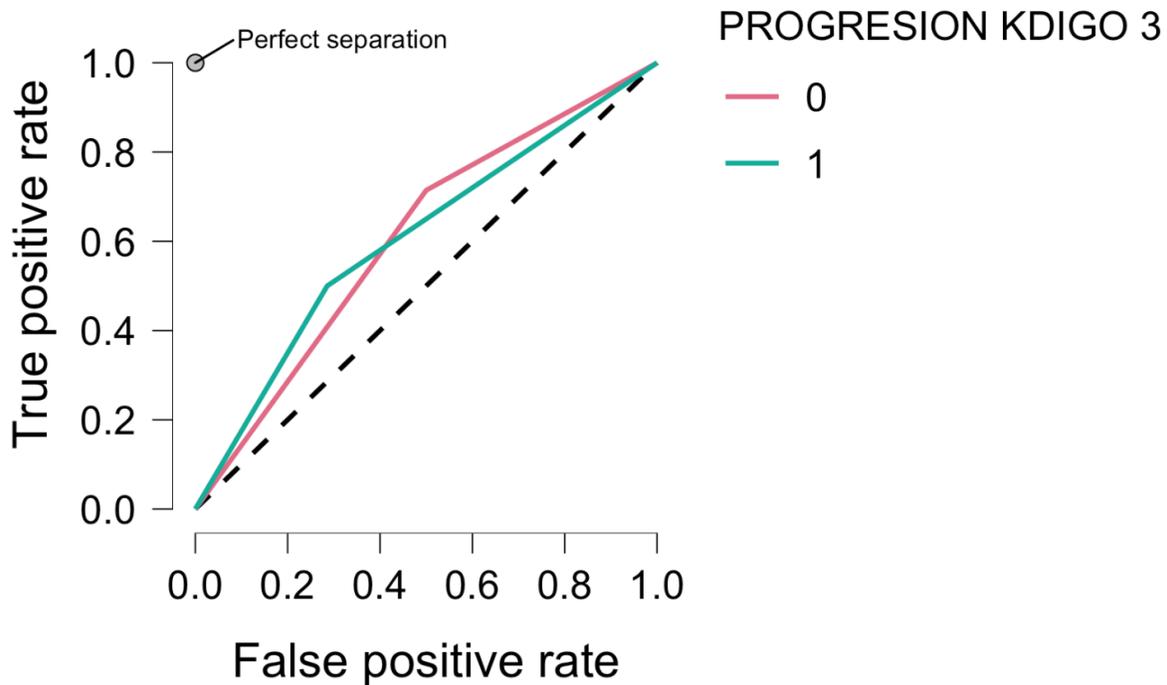


Fig. 9

En la prueba de Chi-cuadrado se utilizaron los datos relacionados con la progresión a LRA KDIGO 3 y la respuesta a la prueba de estrés con furosemide en pacientes con hipoalbuminemia, obteniendo un AUC de 0.607 lo que sugiere una baja capacidad predictiva, apenas por encima del azar. Con esto podemos concluir que no hay relación entre el nivel de albumina sérica y la respuesta al test de estrés de furosemide en pacientes con LRA. Sin embargo, como se observó previamente, los niveles de albúmina sérica más respondedores al test de estrés fueron de 2-2.4mg/dl y de 1.9-1.5mg/dl, lo que podría sugerir que este rango de albúmina sérica tiene mayor probabilidad de responder a furosemide (Fig. 9).

CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN

La prevalencia de la lesión renal aguda (LRA) está aumentando en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo, siendo una complicación frecuente en pacientes que se encuentran en unidades de cuidados intensivos. Esta afección tiene múltiples causas y factores de riesgo, lo que puede derivar en resultados clínicos negativos, elevados costos y, en última instancia, en la progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC) o incluso la muerte del paciente.

La detección temprana de la LRA es fundamental, ya que posibilita la implementación de medidas preventivas que pueden reducir la mortalidad en estos individuos. Varios estudios han demostrado la alta incidencia de LRA en entornos de cuidados intensivos, donde las comorbilidades representan un riesgo significativo. En el presente estudio, de 55 participantes, 3 (5.45%) tenían antecedentes de enfermedad hepática, 1 (1.818%) de insuficiencia cardíaca, y 21 (38.18%) sufrían de diabetes mellitus, mientras que otros 21 (38.18%) padecían hipertensión arterial.

El estudio AKI-EPI reveló que la incidencia de LRA en pacientes en unidades de cuidados intensivos alcanzó el 62.5%. Las comorbilidades más comunes en este grupo incluían cáncer, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus. De los 55 participantes, 47 (85.45%) no experimentaron progresión a LRA KDIGO 3, mientras que 8 (14.55%) sí lo hicieron. Entre los que no mostraron progresión, 29 (61.70%) sobrevivieron, en contraste con el grupo que progresó, donde 7 (87.5%) fallecieron, lo que subraya la fuerte relación entre la progresión de la LRA y la mortalidad, en línea con investigaciones anteriores.

De los 55 participantes, 51 (92.73%) no necesitaron terapia de reemplazo renal (TRR), mientras que 4 (7.27%) sí requirieron esta intervención durante su hospitalización. Dado que una de las pruebas empleadas para prever la progresión de la LRA es la Prueba de Estrés de Furosemida, y que la hipoalbuminemia es una

anomalía frecuente en pacientes de UCI que se asocia a un mayor riesgo de morbilidad, mortalidad y desarrollo de LRA, se examinó si aquellos con hipoalbuminemia presentaban una respuesta reducida a dicha prueba. La media de albúmina en la población estudiada fue de 1.918 mg/dl, aunque no se encontró una correlación significativa entre los niveles de albúmina sérica y la respuesta a la prueba de estrés con furosemida.

Asimismo, considerando que los biomarcadores pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico y manejo temprano de la LRA, se llevó a cabo una evaluación de NGAL en orina. Se observó una mayor concentración de NGAL en el intervalo de 0-2000 ng/ml, lo cual se asoció con una disminución de la diuresis de 0-500 ml/24 hrs, sugiriendo un mayor riesgo de reducción del gasto urinario en pacientes con LRA. De un total de 50 muestras de NGAL urinario, 40 (85.11%) no resultaron predictivas del desarrollo de LRA. De este grupo, 11 (22%) mostraron niveles de NGAL que indicaban un pronóstico favorable, mientras que 33 (64%) presentaron niveles que podrían estar relacionados con un mayor riesgo. Esto sugiere que los niveles de NGAL en orina no se correlacionan con el desarrollo de LRA, a diferencia de otros estudios que sí han encontrado esta relación, aunque aquellos incluían poblaciones más variadas, incluidas las pediátricas.

En un análisis de Chi-cuadrado, se utilizaron datos sobre la progresión a LRA KDIGO 3 y la respuesta a la prueba de estrés con furosemida en pacientes con hipoalbuminemia, obteniendo un AUC de 0.607, lo que indica una baja capacidad predictiva. Por lo tanto, se concluye que no existe una relación entre el nivel de albúmina sérica y la respuesta a la prueba de estrés con furosemida en pacientes con LRA.

CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio indican que no hay una relación significativa entre la hipoalbuminemia y la respuesta a la prueba de estrés con furosemida. Es importante señalar que los niveles de albúmina sérica que mostraron una mayor respuesta a la furosemida oscilan entre 2-2.4 mg/dl y 1.9-1.5 mg/dl.

A partir de esto, podemos concluir que no existen fundamentos estadísticos sólidos que justifiquen la administración de albúmina intravenosa antes de la aplicación de furosemida en una prueba de estrés con el objetivo de mejorar la respuesta.

Por otro lado, se realizó un análisis de NGAL urinario en 50 pacientes, encontrando que no había relación con la aparición de lesión renal aguda clasificada como KDIGO 3. Sin embargo, el rango de concentración más elevado de NGAL, entre 0-2000 ng/ml, mostró una reducción en la uresis a menos de 500 ml/día, lo que sugiere que este grupo podría tener un mayor riesgo de disminución del volumen urinario en pacientes con lesión renal aguda.

Además, el uso de vasopresores se identifica como un factor de riesgo para la progresión de la lesión renal aguda; por lo tanto, estos pacientes requieren un monitoreo más riguroso de la función renal y la implementación de medidas terapéuticas tempranas para mitigar, en la medida de lo posible, la progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO IX. BIBLIOGRAFÍA

Referencias:

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204–R212
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138
4. Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M. F., & Bashir, K. (2021). Acute Kidney Injury. In StatPearls. StatPearls Publishing.
5. Matuszkiewicz-Rowińska, J., & Małyszko, J. (2020). Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality. *Polish archives of internal medicine*, 130(12), 1074–1080. <https://doi.org/10.20452/pamw.15373>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2:1–138
7. Sakhuja A, Kumar G, Gupta S, Mittal T, Taneja A, Nanchal RS. Acute kidney injury requiring dialysis in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:951–7.
8. Kashani, K., Cheungpasitporn, W., & Ronco, C. (2017). Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical*

- chemistry and laboratory medicine*, 55(8), 1074–1089.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973>
9. Chawla, L. S., Davison, D. L., Brasha-Mitchell, E., Koyner, J. L., Arthur, J. M., Shaw, A. D., Tumlin, J. A., Trevino, S. A., Kimmel, P. L., & Seneff, M. G. (2013). Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 17(5), R207. <https://doi.org/10.1186/cc13015>
 10. Pickkers, P., Ostermann, M., Joannidis, M., Zarbock, A., Hoste, E., Bellomo, R., Prowle, J., Darmon, M., Bonventre, J. V., Forni, L., Bagshaw, S. M., & Schetz, M. (2017). The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive care medicine*, 43(9), 1198–1209. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4687-2>
 11. Wiedermann, C. J., Wiedermann, W., & Joannidis, M. (2017). Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World journal of nephrology*, 6(4), 176–187. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i4.176>
 12. Soeters, P. B., Wolfe, R. R., & Shenkin, A. (2019). Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 43(2), 181–193. <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>
 13. Jiang L, Zhu Y, Luo X, Wen Y, Du B, Wang M, Zhao Z, Yin Y, Zhu B, Xi X; Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol*. 2019 Dec 16;20(1):468.
 14. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411-23.

15. Fan, W., Ankawi, G., Zhang, J., Digvijay, K., Giavarina, D., Yin, Y. & Ronco, C. (2019). Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice: . *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(5), 567-576. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776>
16. Vijayan, A., Faubel, S., Askenazi, D. J., Cerda, J., Fissell, W. H., Heung, M., Humphreys, B. D., Koyner, J. L., Liu, K. D., Mour, G., Nolin, T. D., Bihorac, A., & American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group (2016). Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 68(1), 19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
17. Zafar Mohtashami, A., Hadian, B., Mahmoudi, G. A., Anbari, K., & Selahbarzin, A. (2020). The Application of Urinary NGAL Measurement for Early Detection of AKI in Hospitalized Patients with Poisoning. *Iranian journal of kidney diseases*, 14(3), 206–211.
18. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, Shlipak MG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012 May;23(5):905-14. Epub 2012 Mar 1. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1271. doi: 10.1681/ASN.2011090907
19. Waikar, S. S., Betensky, R. A., & Bonventre, J. V. (2009). Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies?. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(11), 3263–3265. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp428>
20. Chen, J. J., Chang, C. H., Huang, Y. T., & Kuo, G. (2020). Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal

- replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 24(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02912-8>
21. Matsuura, R., Komaru, Y., Miyamoto, Y., Yoshida, T., Yoshimoto, K., Isshiki, R., Mayumi, K., Yamashita, T., Hamasaki, Y., Nangaku, M., Noiri, E., Morimura, N., & Doi, K. (2018). Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Annals of intensive care*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0355-0>
22. Sakhuja, A., Bandak, G., Barreto, E. F., Vallabhajosyula, S., Jentzer, J., Albright, R., & Kashani, K. B. (2019). Role of Loop Diuretic Challenge in Stage 3 Acute Kidney Injury. *Mayo Clinic proceedings*, 94(8), 1509–1515. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.040>
23. Khan, T. M., Patel, R., & Siddiqui, A. H. (2021). Furosemide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
24. Ostermann, M., Legrand, M., Meersch, M. *et al.* Biomarkers in acute kidney injury. *Ann. Intensive Care* 14, 145 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01360->
25. Arriaga Zavala, H. Prueba de estrés con furosemide y nephrocheck como marcadores de predicción de progresión de lesión renal aguda en pacientes con hipoalbuminemia. Tesis para obtener el grado de especialidad en Nefrología, UANL. 2022.