



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ**

**CORRELACION ENTRE LA PRUEBA DE ESTRÉS RENAL CON FUROSEMIDA Y  
LA PRESENCIA DE FIBROSIS INTERSTICIAL EN BIOPSIAS RENALES DE  
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. CARLOS ALBERTO GARZA GARCÍA**

TUTORES DE TESIS

**DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**

**DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS**

Tlalpan, Ciudad de México

2016



Dr. Juan Verdejo Paris  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología



Dra. Magdalena Madero Rovalo  
Jefa del Departamento de Nefrología  
Profesor titular del curso de Nefrología  
Tutor de Tesis



Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos  
Profesor adjunto al curso de Nefrología  
Tutor de Tesis



Dr. Carlos Alberto Garza García  
Residente de Nefrología  
Autor de Tesis

## DEDICATORIA

A mi esposa, lo mejor de mi vida.

A mi familia, por todo.

## AGRADECIMIENTOS

A todo aquel de quien he aprendido.

## INDICE

1. Resumen.....	06
2. Marco Teórico.....	07
3. Justificación.....	11
4. Hipótesis.....	11
5. Objetivos.....	12
6. Material y Métodos.....	12
7. Análisis Estadístico.....	14
8. Resultados.....	14
9. Discusión.....	26
10. Conclusiones.....	28
11. Bibliografía.....	29

## **Resumen**

**Título:** correlación entre la prueba de estrés renal con furosemida y la presencia de fibrosis intersticial en biopsias renales de pacientes con enfermedad renal crónica.

**Introducción:** la fibrosis intersticial-atrofia túbular (IFTA) en el parénquima renal han demostrado ser un factor de gran capacidad predictiva del pronóstico de la función renal. Sin embargo, la manera de evaluar la IFTA comprende exclusivamente biopsia renal. La prueba de estrés renal con furosemida (FST) es una maniobra que permite conocer la función y reserva tubular renal. Se desconoce si la uresis generada mediante la FST, y por ende a través del estímulo tubular, tiene una correlación con los hallazgos de IFTA encontrados en biopsias renales.

**Material y métodos:** se estudiaron de manera transversal 31 pacientes, con diagnóstico de enfermedad renal crónica, en quienes como parte de su abordaje nefrológico se llevó a cabo biopsia renal percutánea. En este grupo de sujetos se realizó FST y se cuantificó la respuesta a la prueba (producción de uresis). Se buscó de manera dirigida la presencia de correlación con los hallazgos histopatológicos de fibrosis intersticial en la biopsia renal y la producción de uresis mediante la FST.

**Resultados:** La uresis total o por periodos horarios generada a partir de la FST no tuvo correlación con el grado de IFTA descrito en las biopsias renales. Se encontró a la TFGe por CKD-EPI con un 83.3% de acierto global para la predicción de fibrosis baja o alta en las biopsias renales.

**Conclusiones:** La uresis generada en respuesta a la prueba de estrés renal con furosemida en pacientes con enfermedad renal crónica estable no tiene correlación con la fibrosis intersticial atrofia tubular en biopsias renales. La TFG por CKD-EPI representa un potencial predictor de IFTA.

## **Marco teórico**

### **Epidemiología e impacto de la Enfermedad Renal Crónica**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema mundial de gran magnitud y que continua en aumento a través de los años<sup>1-2</sup>. En México, acorde a estudios epidemiológicos se han reportado como principales etiologías de ERC, la diabetes mellitus en 48.5% de los casos y la hipertensión arterial sistémica en 19%. Lo cual, considerando que acorde al ENSANUT al menos la tercera parte de la población mexicana adulta padece diabetes mellitus y/o hipertensión arterial sistémica, traduce en millones de personas afectadas o potencialmente perjudicadas.

Por otra parte, los gastos de salud pública dedicados al rubro de pacientes con enfermedad renal crónica son desproporcionados para el número de población que compete. En los Estados Unidos estima un gasto per capita en estos pacientes de aproximadamente \$32,922 a \$87,945 dls<sup>3</sup>. Lo anterior, en relación a la gran cantidad de cuidados, valoraciones y tratamientos tanto en el ambiente ambulatorio como hospitalario<sup>3</sup>.

Así, de lo anterior podemos encontramos que la enfermedad renal crónica comprende a una amplia y creciente población que consume una gran cantidad de recursos en sus múltiples y complejos requerimientos de atención. Estimar la progresión de la enfermedad renal ha tomado un importante papel en relación a las consideraciones propias al manejo de los pacientes, así como los desenlaces de los mismos.

## **Desenlace y evolución de la función renal**

El pronóstico de la población con enfermedad renal crónica está ligada no sólo a factores de riesgo cardiovascular sino a la función renal residual y su permanencia libre de terapia de reemplazo. De ahí que se monitoriza la evolución nefrológica de los pacientes mediante la tasa de filtración glomerular (TFG) ya sea medida (mediante el aclarado de marcadores endógenos u exógenos) o estimada por fórmula matemática (MDRD o CKD-EPI). Sin embargo, éstos métodos han mostrado una correlación lejana a ser perfecta con la función real, así como el pronóstico nefrológico. Pues pese a que éstas herramientas son útiles en el contexto clínico del día a día, dichas mediciones en el contexto global carecen de una holística, motivo por el cual podemos considerar la TFG estimada como una herramienta incompleta pues poco nos informa sobre parámetros de desenlaces duros como el estado de la microvasculatura del riñón o el túbulo-intersticio, que han mostrado gran relevancia en cuanto a pronóstico<sup>4</sup>.

De lo anterior que algunos grupos de investigadores han tomado particular interés en la fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) como un parámetro más preciso y certero en lo correspondiente al pronóstico nefrológico, llegando a considerar esta entidad como aquella de mayor relevancia al ser el desenlace final común de las múltiples agresiones a que es sometida la reserva renal. Pues integra a incluye factores fisiopatológicos ya conocidos que propician el desarrollo de la fibrosis, entre ellos la proteinuria, el estado urémico, la hipoxia medular crónica, el factor de crecimiento transformador beta y el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Todos ellos, en especial los 2 últimos, con asociación directa a los cambios fibróticos en el parénquima renal<sup>5-6</sup>.

Sin embargo, la valoración de IFTA requiere de manera imperante tejido renal y por consecuencia una biopsia, procedimiento invasivo, no exento de complicaciones y con requerimiento de infraestructura tanto material como humana. Es por ello que éste importante parámetro pasa inadvertido dentro de la valoración de los pacientes con enfermedad renal crónica



Es así, que algunos estudios han optado por llevar a cabo una valoración funcional en tiempo real de otras estructuras de la nefrona, para complementar la estimación de la tasa de filtración glomerular e indagar, específicamente, en la función tubular.

Como ejemplo de lo anterior, contamos con la prueba de estrés renal con furosemida. Dicha prueba, estudiada en el contexto de lesión renal aguda, valora la producción de orina en respuesta a la administración de diurético de asa intravenoso (furosemida) y mediante ello es capaz de predecir la progresión de la lesión renal aguda a estadios más avanzados, así como la potencial necesidad de requerir terapia sustitutiva renal<sup>6</sup>. El desempeño de esta maniobra ha mostrado un mejor desempeño que incluso diversos biomarcadores como Cistatina C en orina, NGAL o KIM-1 y mostró una sensibilidad y especificidad de 87.1% y 84.1% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.87 para los desenlaces antes mencionados<sup>6</sup>. Esta prueba valora específicamente la función tubular pues la furosemida es escasamente filtrada a nivel glomerular, y logra el acceso tubular mediante secreción activa. De lo cual podemos inferir una estrecha relación con estado túbulo-intersticial para el óptimo desarrollo de la prueba y por ende la respuesta a la misma.

De tal forma, encontramos que la valoración renal mediante tasa de filtración glomerular es un parámetro incompleto para valorar una estructura tan compleja como la nefrona. Más aún ante evidencia que ha demostrado que parámetros como la IFTA y el estado de la microvasculatura están relacionados a desenlaces duros de progresión de enfermedad renal crónica. Sin embargo, para valorar estas estructuras es necesario llevar a cabo una biopsia renal, maniobra que requiere de centros e infraestructura especializada, lo cual limita la posibilidad de integrarlos a la valoración continua. Por lo anterior, encontrar maneras de valorar parámetros como la IFTA mediante pruebas no invasivas es de interés y relevancia.

Proponemos el estudio de la prueba de estrés renal con furosemida, la cual en la fisiología de su desarrollo comprende al túbulo-intersticio, microvasculatura y omite glomérulo, como una herramienta con capacidad de proveer detalle, de forma indirecta,

sobre el estado túbulo-intersticial que pudiera encontrarse en muestras histopatológicas, y por ende sobre el pronóstico de la función renal.

## **Justificación**

La valoración de la función renal a través de tasa de filtración glomerular estimada o medida comprenden herramientas incompletas. Existen maniobras complementarias para valorar otras áreas de la nefrona de manera no invasiva, sencilla y reproducible. La prueba de estrés renal con furosemida corresponde a una de estas herramientas. Su aplicación en población con enfermedad renal crónica y la correlación entre la respuesta a la prueba (producción de uresis) con los cambios de fibrosis túbulo-intersticial en el parénquima renal que se pueda encontrar en biopsias se desconoce.

Consideramos que estudiar los cambios de IFTA en el parénquima renal en relación a la FST corresponde a un área de oportunidad en la que potencialmente se podrá contar con una maniobra sencilla, económica, reproducible y no invasiva como método de estudio de la función renal y de predicción del estado histopatológico del riñón.

## **Hipótesis**

**Hipótesis nula:** la producción de orina generada durante la prueba de estrés renal con furosemida no predice, de manera inversamente proporcional, los hallazgos de atrofia tubular y fibrosis intersticial encontrados en biopsias renales percutáneas de pacientes con enfermedad renal crónica.

**Hipótesis alterna:** la producción de orina generada durante la prueba de estrés renal con furosemida predice, de manera inversamente proporcional, los hallazgos de atrofia tubular y fibrosis intersticial encontrados en biopsias renales percutáneas de pacientes con enfermedad renal crónica.

## **Objetivos**

Objetivo general:

Valorar la producción de orina durante la prueba de estrés renal con furosemida como un método para conocer el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial renal documentado mediante revisión histopatológica de la biopsia renal percutánea.

Objetivos específicos:

1. Correlacionar la producción de uresis durante la prueba de estrés renal con furosemida con el grado de fibrosis intersticial en biopsias renales de pacientes con enfermedad renal crónica.
2. Comparar la producción de uresis generada mediante la prueba de estrés renal con furosemida, así como fibrosis intersticial en las biopsias renales acorde a los distintos estadios de enfermedad renal crónica.
3. Describir la producción de uresis en respuesta a la prueba de estrés renal con furosemida acorde a tasa de filtración glomerular estimada por método de CKD-EPI.
4. Identificar potenciales parámetros bioquímicos séricos para predecir la producción de uresis en respuesta a la prueba de estrés renal con furosemida.
5. Describir potenciales parámetros bioquímicos séricos para predecir la presencia de fibrosis intersticial en biopsias renales de pacientes con enfermedad renal crónica

## **Material y métodos**

Se trata de un estudio transversal y descriptivo en el que se invitó a participar a todo paciente adulto con criterios diagnósticos de enfermedad renal crónica atendido en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que fuese a ser sometido a biopsia renal percutánea como parte del abordaje su patología. La definición de enfermedad renal crónica se llevó a cabo conforme a las guías internacionales *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012*. Se excluyeron

aquellos pacientes en estadio KDIGO 5 de enfermedad renal crónica, pacientes en terapia de reemplazo renal aguda, aquellos con contraindicación alguna para la BRP, reacción alérgica conocida a la furosemida, así como mujeres embarazadas.

Posterior invitación a participar en el protocolo, así como firma de consentimiento informado, el procedimiento de la FST consistió en: canalización de vía venosa periférica en quienes no contaran ya con dicho acceso. Obtención de una muestra de sangre de aprox. 5mL y una muestra de orina de aprox. 5mL previo al comienzo de la prueba. Posteriormente se solicitó al paciente micción completa y se valoró el vaciamiento vesical total mediante medición del volumen de la vejiga urinaria a través de ultrasonido a pie de cama. Después, se administró de manera intravenosa 1.0 a 1.5mg por kilogramo de peso de furosemida, acorde al antecedente de si el paciente contaba o no con uso de diuréticos en los 14 días previos a la prueba. Aquellos sin antecedente de uso de diurético recibieron diurético a razón e 1mg/kg de peso y aquellos con reporte de uso previo de diurético recibieron 1.5mg/kg de peso. Subsecuentemente se reportaron y recolectaron las micciones y totalidad de uresis producida cada hora, durante las 6 horas posteriores a la administración intravenosa de diurético. La totalidad temporal de prueba fue segmentada en 3 periodos, 2hrs cada periodo, y de éstos se resguardó en ultracongelación 10 mL de orina de cada uno de ellos, así como una muestra combinada de la totalidad de los segmentos. A criterio del equipo médico tratante del paciente, se realizó o se abstuvo de llevar a cabo reposición 1:1 con solución salina al 0.9% de la cantidad de orina miccionada por el paciente durante cada hora de la prueba.

Los datos de la FST fueron colectados en hoja de recolección de datos propia al protocolo. Así también, se obtuvo copia del reporte histopatológico final de la BRP con descripción estandarizada de los hallazgos glomerulares, tubulares, intersticiales y de la vasculatura de la muestra.

## **Análisis estadístico**

Dada la distribución no normal de la población se optó por mediana y rango intercuartílico como medidas de tendencia central para la descripción de las variables. En cuanto a la correlación entre variables estudiadas se optó por prueba de Pearson. Para comparaciones entre grupos se llevó a cabo prueba de ANOVA de dos vías y para diferencias entre grupos relacionados se realizó prueba de Mann-Whitney. Se empleó agrupación óptima para determinar un punto de corte específico en base al cual llevar a cabo segmentación de los grupos. Posterior a esto se realizó análisis árbol para buscar las variables de mayor peso pronóstico para fibrosis. Finalmente se implementó regresión logística y regresión lineal para establecer potencial asociación.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 31 pacientes, 16 (51.61%) hombres y 15 (48.38%) mujeres, todos ellos con biopsia renal por indicación clínica e independiente al estudio. Las variables demográficas generales se presentan en la Tabla 1 y Tabla 1a para la totalidad de los sujetos y en la Tabla 2 se describen estas mismas variables por género.

Tabla 1. Características demográficas generales

<b>Variable</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>IQR (25-75)</b>	<b>Rango</b>
	N=31 (100.00%)		
Edad (años)	35.00	23.00 – 44.00	17-74
Peso (kg)	72.40	59.80 – 88.00	45.3-125.20
Índice de Masa Corporal	27.42	24.20-30.56	17.48-43.32
Evolución de patología renal (meses)	12.00	7.00 – 30.00	1.0-108
<b>Comorbilidades</b>			
Fumador	09/31 (29.03%)		
Diabetes Mellitus tipo 2	05/31 (16.12%)		
Hipertensión Arterial Sistémica	16/31 (51.61%)		
Lupus eritematoso sistémico	08/31 (25.80%)		
Enfermedad Renal Crónica KDIGO 5	03/31 (09.67%)		
Obesidad	04/31 (12.90%)		
Hiperuricemia	02/31 (06.45%)		

Artritis Reumatoide	01/31 (03.22%)		
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	04/31 (12.90%)		
Hipertensión arterial pulmonar	02/31 (06.45%)		
Síndrome de Cushing	01/31 (03.22%)		
Trasplante Renal	07/31 (22.58%)		
<b>Uso de medicamentos</b>			
IECAS	15/31 (48.38%)		
ARA2	07/31 (22.58%)		
Calcio antagonistas	09/31 (29.03%)		
Glucocorticoides	23/31 (74.19%)		
Inmunosupresores	17/31 (54.83%)		
Diuréticos de asa	07/31 (22.58%)		
Diuréticos ahorradores de potasio	02/31 (06.45%)		
Diuréticos tipo tiazida	01/31 (03.22%)		
Inhibidores de xantina oxidasa	13/31 (41.93%)		
Estatinas	13/31 (41.93%)		
Antipaludicos	07/31 (22.60%)		

En términos generales de la tabla previa podemos observar que la población estudiada correspondió a adultos con una media de evolución de enfermedad renal de aprox. 1 año y entre los cuales las principales comorbilidades comprendían hipertensión arterial sistémica, lupus eritematoso sistémico y trasplante renal.

Tabla 1a. Parámetros bioquímicos de la población

Variable	MEDIANA	IQR (25-75)	Rango
<b>Parámetros bioquímicos</b>	N=31 (100%)		
Hemoglobina	12.70	11.40-14.10	6.9-17.8
Hematocrito	38.00	35.10-43.60	20.20-54-50
Leucocitos	7500.00	6200.00-8625.00	4200.0-11500.0
Neutrófilos	5200.00	4000.00-6060.00	2480.0-9080.0
Linfocitos	1690.00	1100.00-2080.00	400.0-3110.0
Plaquetas	238,000.00	190,000.00-288,000.00	140000.0-659000.0
	N=28 (90.32%)		
TP	10.70	10.26-11.29	9.1-21.0
TPT	30.49	27.12-34.83	24.60-58.70
INR	0.97	0.90-1.00	0.85-1.74
	N=28 (90.32%)		
Colesterol Total (mg/dL)	214.00	159.17-277.28	122.8-590.0
	N=18 (58.06%)		
Colesterol LDL (mg/dL)	155.30	121.77-208.18	75.0-505.0

	N=21 (67.74%)		
Colesterol HDL (mg/dL)	46.40	38.05-55.52	27.30-107.80
	N=28 (90.32%)		
Triglicéridos (mg/dL)	209.35	141.03-245.61	92.0-683.0
	N=31 (100.00%)		
Creatinina Sérica (mg/dL)	1.15	0.81-2.08	0.39-7.62
CKD-EPI (mL/min/1.7m <sup>2</sup> )	64.00	40.00-93.00	6.0-154.0
Nitrógeno de la Urea (mg/dL)	25.50	18.1-44.00	6.65-91.90
Sodio sérico (mEq/L)	141.00	139.00-144.00	137.0-146.0
Potasio sérico (mEq/L)	4.47	4.20-4.90	3.45-5.45
Cloro sérico (mEq/L)	106.00	103.90-107.70	100.8-112.8
	N=30 (96.77%)		
Calcio sérico (mg/dL)	8.66	8.13-9.20	6.80-10.14
	N=28 (90.32%)		
Fosforo sérico (mg/dL)	4.50	3.79-5.08	3.44-6.27
	N=29 (93.54%)		
Albumina sérica	3.01	2.52-3.90	1.53-4.40
Ácido Úrico sérico	7.37	5.83-9.08	4.26-12.55
	N=25 (80.64%)		
pH en examen general de orina	5.00	5.00-6.00	5.00-7.00
Densidad en EGO	1.020	1.010-1.020	1.01-1.03
	N=19 (61.29%)		
Índice proteinuria-creatinuria	0.97	0.25-3.18	0.04-17.0

Tabla 2. Características demográficas por Género

Variable	Hombres	IQR (25-75)	Mujeres	IQR (25-75)
	N=16		N=15	
Edad (años)	36.50	24.00-50.75	29	19.00-43.00
Peso (kg)	76.25	57.65-89.70	68.20	59.80-72.50
Talla (cm)	166.00	160.25-169.75	159.50	155.25-164.25
Índice de Masa Corporal				
Evolución de patología renal (meses)	12.50	7.00-22.00	12.00	4.00-36.00
<b>Comorbilidades</b>				
Fumador	6(37.5%)		3(20.0%)	
Diabetes Mellitus tipo 2	3(18.8%)		2(13.3%)	
Hipertensión Arterial Sistémica	9(56.3%)		7(46.7%)	
Lupus eritematoso sistémico	2(12.5%)		6(40.0%)	
Enfermedad Renal Crónica KDIGO 5	1(6.30%)		2(13.3%)	
Obesidad	2(12.5%)		2(13.3%)	
Hiperuricemia	2(12.5%)		0(0.0%)	
Artritis Reumatoide	0(0%)		1(6.70%)	
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	0(0%)		4(26.7%)	



Hipertensión arterial pulmonar	0(0%)		2(13.3%)	
Síndrome de Cushing	0(0%)		1(6.70%)	
Trasplante Renal	6(37.5%)		1(6.70%)	
<b>Uso de medicamentos</b>				
IECAS	08(50.0%)		7(46.7%)	
ARA2	3(18.8%)		4(26.7%)	
Calcio antagonistas	3(18.8%)		6(40.0%)	
Glucocorticoides	12(75.0%)		11(73.3%)	
Inmunosupresores	10(62.5%)		7(46.7%)	
Diuréticos de asa	5(31.3%)		2(13.3%)	
Diuréticos ahorradores de potasio	0(0.0%)		2(13.3%)	
Diuréticos tipo tiazida	1(6.3%)		0(0.0%)	
Estatinas	9(56.3%)		4(26.7%)	
Antipaludicos	3(18.8%)		4(26.7%)	
<b>Parámetros bioquímicos</b>				
Hemoglobina	12.90	11.65-14.10	11.80	10.40-14.10
Hematocrito	39.65	36.02-43.75	36.00	31.50-42.80
Leucocitos	7800.00	5925.00-8750.00	7200.00	6350.00-8625.00
Neutrófilos	5530.00	4015.00-6457.50	4760.00	4000.00-6050.00
Linfocitos	1510.00	1050.00-1870.00	1900.00	1290.00-2080.00
Plaquetas	222,000	190000-270250	250,000	189000-313000
	N=13		N=15	
TP	11.14	10.65-11.62	10.53	10.20-10.90
TPT	30.69	27.22-35.30	29.40	27.10-33.46
INR	0.98	0.95-1.00	0.96	0.89-1.01
	N=14		N=15	
Colesterol Total (mg/dL)	188.40	155.50-256.82	232.00	168.00-302.90
	N=9		N=9	
Colesterol LDL (mg/dL)	147.00	117.30-209.35	159.13	144.23-204.11
	N=12		N=9	
Colesterol HDL (mg/dL)	45.21	35.44-50.20	50.47	42.86-61.64
	N=14		N=14	
Triglicéridos (mg/dL)	188.40	155.50-256.82	209.35	131.65-295.59
	N=16		N=15	
Creatinina Sérica (mg/dL)	1.48	1.13-2.62	1.09	0.65-1.62
CKD-EPI (mL/min/1.7m2)	58.50	28.75-89.50	67.00	41-105.00
Nitrógeno de la Urea (mg/dL)	31.65	23.52-42.15	20.70	17.00-50.80
Sodio sérico (mEq/L)	141.50	140.00-144.00	140.00	138.00-144.00
Potasio sérico (mEq/L)	4.59	4.39-4.90	4.34	3.89-4.61
Cloro sérico (mEq/L)	105.80	103.95-107.00	106.00	103.90-109.10
	N=15		N=15	
Calcio sérico (mg/dL)	8.70	8.39-9.37	8.54	8.01-9.14

	N=15		N=13	
Fosforo sérico (mg/dL)	4.40	3.77-4.99	4.59	3.95-5.15
	N=14		N=15	
Albumina sérica	3.54	2.66-3.97	2.90	2.29-3.84
Ácido Úrico sérico	7.79	5.53-9.63	7.23	5.97-8.07
pH en examen general de orina	5.00	5.00-5.50	6.00	5.00-6.75
Densidad en EGO	1.020	1.010-1.020	1.020	1.010-1.020
<b>Resultado de reactivos en EGO</b>				
Nitritos	0(0%)		0(0%)	
Glucosa	1(6.3%)		1(6.7%)	
Hemoglobina	1(6.3%)		2(15.7%)	
Eritrocitos	8(50.0%)		3(20.0%)	
Leucocitos	2(12.5%)		1(6.7%)	
Bilirrubina	0(0%)		0(0%)	
Urobilinógeno	0(0%)		0(0%)	
Proteínas	11(68.8%)		8(53.3%)	
	N=10		N=9	
Índice proteinuria-creatinuria	0.62	0.11-3.04	1.33	0.51-6.80

De los parámetros antes mencionados como era esperado, la TFG y creatinina sérica mostraron un rango amplio de distribución, con parámetros extremistas por fuera de la mayoría del conjunto predominantemente hacia TFG baja y creatinina sérica alta. En cuanto a la distribución de las comorbilidades como era de esperarse, las patologías autoinmunes tuvieron una mayor prevalencia en el grupo de mujeres.

En cuanto a las indicaciones clínicas bajo las cuales se llevaron a cabo las biopsias renales, éstas fueron las siguientes:

	N=31	Hombres (N=16)	Mujeres (N=15)
Síndrome Nefrítico	2(6.50%)	1(6.30%)	1(6.70%)
Síndrome Nefrótico	8(25.8%)	5(31.3%)	3(20.0%)
Sobreposición de Nefrótico-Nefrítico	2(6.50%)	1(6.30%)	1(6.70%)
Nefropatía Lúpica	4(12.9%)	0(0.00%)	4(26.7%)
Disfunción aguda del injerto	6(19.4%)	5(31.3%)	1(6.70%)
Proteinuria subnefrótica	2(6.50%)	0(0.00%)	2(13.3%)
Deterioro de TFG basal	6(19.4%)	4(25.0%)	2(13.3%)
Valoración de respuesta al tratamiento	1(3.20%)	0(0.00%)	1(6.70%)

Adicionalmente, se realizaron mediciones de los riñones nativos o injerto renal mediante ultrasonido renal o tomografía computarizada abdominal para valorar la volumetría de los mismos. Estos parámetros se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Mediciones de riñones nativos o injerto renal

	<b>Mediana</b>	<b>IQR</b>	<b>Rango</b>
<b>Riñón derecho, N = 22 (70.96%)</b>			
Diámetro longitudinal riñón derecho (cm)	9.90	8.97-11.02	8.0-13.70
Diámetro AP del riñón derecho	5.11	4.62-5.62	4.10-6.30
Diámetro Transversal del riñón derecho	4.70	4.30-5.04	3.0-6.0
Volumetría riñón derecho (mL), N=15 (60.00%)	142.32	96.02-146.28	52.0-176.0
<b>Riñón izquierdo (N=22, 70.96%)</b>			
Diámetro longitudinal riñón izquierdo	10.70	9.47-11.65	8.20-12.90
Diámetro AP del riñón izquierdo	5.20	4.77-5.64	3.60-7.00
Diámetro Transversal del riñón izquierdo	4.90	4.20-5.39	3.00-7.00
Volumetría riñón izquierdo, N=15 (60.00%)	144.50	108.25-196.76	127.0-194.0
<b>Injerto Renal, N=7 (22.58%)</b>			
Diámetro longitudinal del Injerto (cm)	11.80	11.30-12.00	10.0-12.0
Diámetro AP del injerto	6.10	5.60-6.70	4.00-7.00
Diámetro Transversal del injerto	5.26	4.15-6.58	4.00-8.00
Volumetría del Injerto renal (mL)	183.99	131.27-269.57	92.00-327.00

En lo referente a las muestras histopatológicas, estas se categorizaron acorde al grado de fibrosis encontrada en la biopsia. Los grupos se designaron de la siguiente manera: sin fibrosis aquellos con < 5% de IFTA, grado 1 quienes tuvieran  $\geq 5\%$  pero  $\leq 25\%$ , grado 2 para reportes  $>25\%$  pero  $\leq 50\%$  y finalmente grado 3 para aquellos con IFTA  $>50\%$ . La distribución por grupos fue la siguiente:

Fibrosis Intersticial Subjetiva	Sujetos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sin fibrosis	7	22.6%	22.6%
Fibrosis grado 1	10	32.3%	54.8%
Fibrosis grado 2	12	38.7%	93.5%
Fibrosis grado 3	2	6.5%	100.00%
Totales	31	100.00%	

La fibrosis categorizada de maneja subjetiva presento una mediana de 20, con IQR de 8.75 a 37 y un rango de 0 a 50%.

La distribución de grupos acorde a método de morfometría preservó las categorías, sin embargo, se redistribuyeron las muestras entre éstas:

Fibrosis por Morfometría	Frecuencia	Porcentaje
Sin fibrosis	3	10.34%
Grado 1	13	44.82%
Grado 2	8	27.58%
Grado 3	5	17.24%
Total	29	99.98%

Para fibrosis medida por morfometría, la mediana comprendió 21.7, con IQR de 8.15 a 39.47 y un rango de 2.64 a 61.8%.

Con respecto a la prueba de estrés renal con furosemida, así como la respuesta a ésta en cuanto a producción de uresis y micciones horarias, se reportaron para la totalidad del grupo (tabla 4 y 4a) así como por género (Tabla 5 y 5a) los siguientes datos:

Tabla 4. Prueba de estrés renal con furosemida

N=31	MEDIANA	IQR (25-75)	Rango
Furosemida calculada	100.00	68.00-111.00	45.30-187.80
Furosemida administrada	100.00	70.00-120.00	45.00-200.00
<b>Uresis por Hora en mililitros</b>			
Uresis en 1ra hora	340.00	190.00-650.00	0.0-1340.0
Uresis en 2da hora	360.00	130.00-500.00	0.0-1200.0
Uresis en 3ra hora	90.00	0.00-400.00	0.0-1500.0
Uresis en 4ta hora	250.00	97.50-425.00	0.0-805
Uresis en 5ta hora	0.00	0.00-240.00	0.0-520.0
Uresis en 6ta hora	200.00	0.00-360.00	0.0-700.0
Uresis Total	1305.00	1085.00-1740.00	590.0-4710.0

Tabla 4a. Número de micciones por hora

	Ninguna micción	Una micción	Dos micciones	Tres micciones	Pacientes que miccionaron
Primera hora	3(9.7%)	17(54.8%)	8(25.8%)	3(9.7%)	90.3%
Segunda hora	6(19.4%)	18(58.1%)	6(19.4%)	1(3.2%)	80.6%
Tercera hora	9(29.0%)	18(58.1%)	3(9.7%)	1(3.2%)	71.0%
Cuarta hora	5(16.1%)	21(67.7%)	5(16.1%)	-----	83.9%
Quinta hora	15(48.4%)	14(45.2%)	2(6.5%)	-----	51.6%
Sexta hora	9(29.0%)	17(54.8)	4(12.9%)	1(3.2%)	71.0%

Tabla 5. Prueba de estrés renal con furosemida, características de grupos por género

N=31	Hombres (N=16)	IQR (25-75)	Mujeres (N=15)	IQR (25-75)
Furosemida calculada	107.00	60.50-127.31	90.00	68.00-108.00
Furosemida administrada	110.00	61.25-127.50	90.00	70.00-110.00
<b>Uresis por Hora</b>				
Uresis en 1ra hora	320.00	182.50-590.00	380.00	190.00-800.00
Uresis en 2da hora	420.00	111.25-695.00	350.00	155.00-470.00
Uresis en 3ra hora	230.00	0.00-422.00	0.00	0.00-290.00
Uresis en 4ta hora	340.00	115.00-500.00	195.00	52.50-370.25
Uresis en 5ta hora	0.00	0.00-210.00	0.00	0.00-260.00
Uresis en 6ta hora	155.00	0.00-356.25	220.00	0.00-360.00
Uresis Total	1255.00	1027.00-2216.00	1400.00	1085.00-1720.00

Tabla 5a. Micciones horarias por grupos de género

Mujeres	Ninguna micción	Una micción	Dos micciones	Tres micciones	Pacientes que miccionaron
Primera hora	2 (13.3%)	6(40.0%)	5(33.33%)	2(13.3%)	86.63%
Segunda hora	2(20.0%)	11(73.3%)	1(6.7%)	1(6.7%)	86.7%
Tercera hora	7(46.7%)	7(46.7%)	1(6.7%)	-----	53.4%
Cuarta hora	3(20.0%)	10(66.7%)	2(13.3%)	-----	80.0%
Quinta hora	7(46.7%)	7(46.7%)	1(6.7%)	-----	53.4%
Sexta hora	4(26.7%)	8(53.3%)	3(20.0%)	-----	73.3%
<b>Hombres</b>					
Primera hora	1(6.3%)	11(68.8%)	3(18.8%)	1(6.3%)	93.9%
Segunda hora	3(18.8%)	7(43.8%)	6(37.5%)	-----	81.3%
Tercera hora	2(12.5%)	11(68.8%)	2(12.5%)	1(6.3%)	87.6%
Cuarta hora	2(12.5%)	11(68.8%)	3(18.8%)	-----	87.6%
Quinta hora	8(50.0%)	7(43.8%)	1(6.3%)	-----	50.1%
Sexta hora	5(31.3%)	9(56.3%)	1(6.3%)	1(6.3%)	68.9%

Descrito lo anterior, en cuanto a búsqueda de correlación por método de Pearson se buscó interrelación entre los métodos de medición de fibrosis (estimación subjetiva por nefropatólogo y fibrosis estimada por morfometría) con la uresis fraccionada por hora así como la uresis total. De lo anterior no se encontró significancia estadística o correlación entre ninguno de los métodos de medición de fibrosis con la producción de uresis en cada hora de la prueba o en la uresis acumulada de la totalidad de la misma (Tabla 6 y Tabla 6a).

Tabla 6. Prueba de correlación de Pearson entre fibrosis por método de valoración morfológica diferentes y uresis.

Fibrosis Morfológica	Uresis 1°h	Uresis 2°h	Uresis 3°h	Uresis 4°h	Uresis 5°h	Uresis 6°h	Uresis Total
Significancia	0.72	0.60	0.38	0.34	0.78	0.69	0.73
Correlación	0.06	-0.09	-0.16	-0.18	0.05	0.07	-0.06

Tabla 6a. Prueba de correlación de Pearson entre fibrosis por método de valoración subjetiva y uresis

Fibrosis Subjetiva	Uresis 1°h	Uresis 2°h	Uresis 3°h	Uresis 4°h	Uresis 5°h	Uresis 6°h	Uresis Total
Significancia	0.46	0.68	0.12	0.82	0.88	0.81	0.39
Correlación	-0.13	-0.07	-0.28	-0.04	-0.02	0.04	-0.16

Considerando la producción de uresis en respuesta a la FST como uno de los objetivos primarios del estudio, se buscó correlación entre parámetros bioquímicos séricos, radiológicos, así como urinarios con la producción de uresis derivada de la prueba. Lo anterior con la finalidad de buscar potenciales predictores de producción de uresis en respuesta a FST. De este análisis se encontró significancia estadística entre la uresis generada a partir de la FST y hemoglobina sérica, con significancia  $p=0.002$  y correlación de 0.54 para la primera hora postprueba. Correlación con creatinina sérica para la primera y quinta hora prueba, con significancia de  $p=0.009$  y 0.04 respectivamente, así como correlación de -0.46 y -0.35. En cuanto a nitrógeno de la urea (BUN), de similar manera se

reportó correlación en la primera y quinta hora de prueba con significancia de  $p=0.004$  y  $0.009$ , la correlación en  $-0.50$  y  $-0.45$  respectivamente. Para la tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI la significancia se encontró sólo en la primera hora con significancia de  $0.05$  y correlación de  $0.35$ . Finalmente, los niveles séricos de fósforo tuvieron significancia estadística en la segunda hora de la prueba a razón de  $p=0.04$  y correlación de  $-0.37$ . De los parámetros antes mencionados, conociendo el desempeño de la FST en estudios publicados, se dio relevancia a las correlaciones la primera hora de la prueba y de esto partió análisis por regresión múltiple. De este análisis no se encontró significancia estadística para asociación.

Se muestran las significancias y correlaciones entre uresis y las valoraciones antes mencionadas en Tabla 7.

Tabla 7. Significancia y correlación entre parámetros de enfermedad renal crónica y producción de uresis.

	Uresis 1h	Uresis 2h	Uresis 3h	Uresis 4h	Uresis 5h	Uresis 6h	Uresis Total
<b>Significancia Peso</b>	0.08	0.34	0.91	0.11	0.63	0.39	0.76
<b>Correlación Peso</b>	0.31	-0.17	0.20	-0.29	-0.08	-0.15	-0.05
<b>Significancia Hb sérica</b>	<b>0.002</b>	0.25	0.32	0.75	0.30	0.80	0.06
<b>Correlación Hb sérica</b>	<b>0.54</b>	0.21	0.18	-0.06	0.38	-0.45	0.33
<b>Significancia Cr sérica</b>	<b>0.009</b>	0.15	0.50	0.60	<b>0.04</b>	0.24	0.06
<b>Correlación Cr sérica</b>	<b>-0.46</b>	-0.26	-0.12	0.10	<b>-0.35</b>	0.21	0.33
<b>Significancia BUN</b>	<b>0.004</b>	0.20	0.80	0.18	<b>0.009</b>	0.15	0.10
<b>Correlación BUN</b>	<b>-0.50</b>	-0.23	0.04	0.25	<b>-0.45</b>	0.26	-0.29
<b>Significancia TFG</b>	<b>0.05</b>	0.06	0.47	0.99	0.06	0.19	0.07
<b>Correlación TFG</b>	<b>0.35</b>	0.33	0.13	0.00	0.33	-0.24	0.32
<b>Significancia fósforo</b>	0.91	<b>0.04</b>	0.32	0.14	0.20	0.83	0.17
<b>Correlación fósforo</b>	0.22	<b>-0.37</b>	-0.19	-0.29	-0.24	0.04	-0.26

En lo correspondiente a fibrosis intersticial, se buscó correlación igualmente entre variables clínicas, radiológicas, bioquímicas séricas, así como urinarias con la cuantificación de fibrosis medida por diferentes métodos. De las variables empleadas se encontró significancia estadística en análisis con fibrosis subjetiva las variables: tasa de filtrado glomerular calculada ( $P=0.001$ , correlación negativa de 0.55), creatinina sérica ( $p=0.001$ , correlación negativa de 0.55), nitrógeno de la urea ( $p=0.14$ , correlación positiva 0.44), hemoglobina sérica ( $p=0.14$ , correlación negativa de 0.44), pH urinario en examen general de orina ( $p=0.34$ , correlación negativa 0.42),

En cuanto a fibrosis medida por morfometría, hubo significancia estadística para las mismas variables de tasa de filtrado glomerular calculada ( $p=0.003$ , correlación negativa de 0.53), creatinina sérica ( $p=0.003$ , correlación negativa de 0.53). En este método de medición de fibrosis no hubo correlación con nitrógeno de la urea, hemoglobina sérica y pH urinario.

Respecto a las variables mencionadas con correlación significativa en el contexto de fibrosis, se complementó con prueba de ANOVA estadificando el grado de fibrosis de manera categórica (sin fibrosis, fibrosis grado 1, fibrosis grado 2 y fibrosis grado 3). Se obtuvo como resultado diferencia entre grupos para las variables de creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, nitrógeno de la urea y pH urinario acorde a categorías de fibrosis, es decir comprendían grupos significativamente distintos entre sí para todos los parámetros en cada uno de los grupos. En esta misma clasificación, no se encontró significancia estadística para ninguno de los grupos y la uresis total en respuesta a la prueba de estrés renal con furosemida.

Considerando la medición de fibrosis por método de morfometría un método automatizado, reproducible y potencialmente con menor margen de error, se decidió buscar un punto de corte de fibrosis medida de esta manera para posterior análisis. Conforme a prueba de agrupación óptima se encontró como punto de corte 22% de fibrosis medida por morfometría. De esto se designaron 2 grupos, con una N de 15 pacientes por grupo: fibrosis baja (menor o igual a 22%) y fibrosis alta (mayor a 22%).



En base a este punto de corte se realizó un árbol de clasificación teniendo como componentes basales para el desarrollo del mismo las variables ya conocidas con correlación significativa así como variables que obtuvieron una p límite en el rango de mayor a 0.05 a 0.07, las variables incluidas fueron las siguientes: tasa de filtrado glomerular calculada, pH urinario en examen general de orina, nitrógeno de urea, hemoglobina sérica. Se decidió incluir uresis total de la prueba de estrés con furosemida por ser este parámetro el fundamento del estudio.

El árbol de clasificación tomó como nodo inicial clasificación en fibrosis baja o alta como fue sugerido por agrupación óptima antes referida. La siguiente medida de clasificación elegida por el árbol de clasificación fue la tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI con un punto de corte de 77 ml/min/1.78m<sup>2</sup>. En base a este corte aquellos con una TFG calculada mayor a 77 ml/min/1.78m<sup>2</sup> estaban adecuadamente clasificados con fibrosis baja en un 93.3% de los casos. Para aquellos con TFG menor o igual a 77 ml/min/1.78m<sup>2</sup> estaban adecuadamente clasificados como fibrosis alta en un 73.3% de los casos. De manera global, clasificar el grado de fibrosis tomando en cuenta la TFG calculada por CKD-EPI mostró un porcentaje de acierto global de 83.3%.

El mismo modelo, pero desarrollado a partir de creatinina sérica mostró que, a partir de agrupación óptima por fibrosis baja y alta, emplear creatinina sérica con punto de corte de menor o igual a 1.15 mg/dL o mayor a esto generaba una adecuada clasificación para fibrosis baja en 68.8% de los casos y fibrosis alta en 71.4% de los casos.

Considerando las bondades del árbol de clasificación se retiró agrupación óptima y se dejó a libre desarrollo únicamente con fibrosis morfológica y las variables de correlación significativa y/o límite. En base a esto se generó un primer nodo que nuevamente fue el grado de fibrosis, en esta ocasión con un punto de corte de 25% y como primera partición TFG por CKD-EPI donde se mantuvo 77 ml/min/1.78m<sup>2</sup> como punto de corte.

En un tercer árbol de decisión, en esta ocasión con reemplazo de fibrosis medida a través de morfometría por fibrosis estimada por la valoración histopatológica (fibrosis

subjetiva). El resultado de este modelo tomo como nodo padre nuevamente a la fibrosis, con un punto de corte de 22%. En cuanto a la primera partición nuevamente se mantuvo TFGe por CKD-EPI con embargo con un punto de corte menor y correspondiente a 53 ml/min/1.78m<sup>2</sup>.

Para búsqueda de asociación se llevó a cabo regresión logística. En lo correspondiente al primer modelo basado en fibrosis con punto de corte basado en agrupación óptima, el modelo arrojó TFGe por CKD-EPI como variable significativa con P=0.009 y un coeficiente de 0.93 (IC 95% de 0.88 a 0.98).

### **Discusión**

No encontramos asociación entre la cantidad de uresis generada a partir de FST y la IFTA descrita por métodos de cuantificación subjetiva y por morfometría en una población diversa de pacientes con enfermedad renal crónica. El resultado negativo antes mencionado deberá ser interpretado bajo las consideraciones de un número pequeño de pacientes así como de biopsias, al ser este el primer análisis del estudio. Por otra parte, la población mostró amplia dispersión en variables estudiadas, lo que podría haber sesgado los resultados. Así también, la mayoría de los casos correspondieron a pacientes en los grupos sin fibrosis, así como grado 1 y 2, dejando descartados a aquellos con grado 3, que potencialmente podrían tener un comportamiento distinto en la prueba. Este último punto podrá ser compensado a lo largo del reclutamiento faltante del estudio, con la consideración de que aquellos con fibrosis grado 3 podrán corresponder a un estadio KDIGO 5 y/o con siluetas renales no biopsiables. Además, ampliada la población estará justificado realizar subanálisis por síndrome nefrológico o entidad clínica, para refinar los grupo de pacientes y las características de éstos e interpretar los resultados a la luz de dichas clasificaciones.

En cuanto a otros parámetros con potencial involucro en el desarrollo de la FST, particularmente en la farmacodinamia y farmacocinética del diurético, la albumina sérica y su contribución en la distribución corporal de la furosemida presento una mediana de 3.01 g/dL con IQR de 2.52 a 3.9 g/dL, lo anterior coincide con lo reportado en la literatura

respecto a niveles mayores de 2.4 g/dL relacionados a una adecuada distribución del fármaco. Además, la administración intravenosa del diurético elimina el componente de absorción y distribución errática reportada para la administración oral. Por otra parte, en cuanto al nitrógeno de la urea y el efecto de competición tubular con furosemida, el BUN presentó mediana de 25.5mg/dL y rango intercuartilico de (18.1-44.00), por lo que consideramos la potencial interferencia de nitrógeno de la urea fue mínima, además de que la dosis elevada de diurético intravenoso, sobrepasado por mucho a la potencial interferencia tubular del BUN. Lo anterior, aún teniendo en cuenta el efecto de potencial elevación de nitrógeno de la urea derivado del uso de corticoesteroides. En relación a los corticoides, es conocido un potencial efecto de pre-renalización derivado del uso de los mismos. Sin embargo, al momento de la prueba los pacientes se encontraban en estado de normo o hipertensión así como euvolemia o hipervolemia, así también al momento no se ha descrito un efecto de pre-renalización tan elevado como para tener un impacto considerable en la producción de uresis.

Dentro de las fortalezas del estudio, este representa un abordaje innovador hacia la búsqueda no invasiva de predicción de hallazgos histopatológicos, con una prueba funcional dirigida hacia el túbulo intersticio. Por otra parte, en las variables estudiadas encontramos que, para la predicción de fibrosis intersticial, la tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, el pH urinario en examen general de orina, el nitrógeno de urea sérico y la hemoglobina sérica corresponden a potenciales predictores de los diferentes grados de fibrosis intersticial. Lo anterior como manifestaciones bioquímicas esperadas, producto de un contexto clínico conocido, pues la cronicidad de la enfermedad renal explica la asociación entre mayor fibrosis renal con una hemoglobina sérica y tasa de filtración glomerular menor, así como el pH urinario y nitrógeno de la urea elevado.

En cuanto a la predicción de la producción de uresis, hemoglobina sérica y tasa de filtrado glomerular calculada por CKD-EPI correlacionaron de manera positiva con la uresis generada en la primera hora de la prueba, igualmente un comportamiento clínico esperado pues una TFG y hemoglobina sérica más elevadas traducen en menor fibrosis renal y tejido más sano para responder al reto de diuretico. Para la creatinina sérica,

nitrógeno de la urea y fósforo, la correlación fue inversa. Dicho comportamiento inversamente proporcional, cuenta de igual manera con un trasfondo clínico y fisiopatológico derivado de la presencia o ausencia de fibrosis intersticial. Pese a la correlación de variables no se pudo determinar asociación por regresión multivariada, potencialmente por la amplia dispersión que presenta la uresis en los distintos periodos de la FST. Sin embargo, la predicción para la producción de uresis deberá ser considerada bajo reserva, pues en el presente estudio la cuantificación de uresis deriva de la presencia de micciones y no de la medición directa y continua a través de cateterismo vesical.

En cuanto a los distintos árboles de decisiones, éstos mostraron a la TFGe por CKD-EPI con distintos puntos de corte, como el mejor punto de partida para la predicción de IFTA, esto dependiendo del método empleado para medir la fibrosis intersticial. Como era de esperarse, TFG menores correlacionaron con fibrosis mayores, para el caso del método de estimación de IFTA por morfometría, tentativamente un método más sensible, a partir de TFG menores de 77 ml/min/1.7m<sup>2</sup> y por método de estimación subjetiva de IFTA con TFG menores a 53 ml/min/1.7m<sup>2</sup>.

El presente estudio plantea áreas de oportunidad para el estudio de la fibrosis túbulo intersticial y atrofia tubular. Al momento, deja como propuesta a un compuesto de parámetros bioquímicos como potencial método de predicción histopatológico, así como de potencial respuesta de uresis a la FST.

### **Conclusión**

La uresis generada a partir de la prueba de estrés renal con furosemida en pacientes con enfermedad renal crónica estable no tiene correlación con la fibrosis túbulo intersticial y atrofia tubular encontrada en biopsias renales. El conjunto de parámetros compuesto por la tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI, el pH urinario en examen general de orina, el nitrógeno de urea sérico y la hemoglobina sérica podrían potencialmente ofrecer un método de estimación de IFTA.

## Bibliografía

1. Cueto-Manzano AM, Cortes-Sanabria L, Martinez-Ramirez HR, Rojas-Campos E, Gomez-Navarro B, Castellero-Manzano M. Prevalence of chronic kidney disease in an adult population. *Arch Med Res*. 2014;45(6):507–13.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2002 Feb [cited 2016 Jun 20];39(2 Suppl 1):S1–266.
3. United States Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2013
4. Haas M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2014 May 23(3):245–50.
5. Boor P, Ostendorf T, Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;6(11):643–56.
6. Border WA, Noble NA. Transforming Growth Factor  $\beta$  in Tissue Fibrosis. *New*. 1994;331(19):1286–92.
7. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2013;17(5):R207.
8. Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2012;21(3):289–300.
9. Honda E, Park A-M, Yoshida K, Tabuchi M, Munakata H. Myofibroblasts: Biochemical and proteomic approaches to fibrosis. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2013;230(2):67–73.
10. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* [Internet]. 2006;69:213–7.
11. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;7(12):684–96.

12. Longo DL, Rockey DC, Bell PD, Hill J a. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(12):1138–49.
13. Macconi D, Remuzzi G, Benigni A. Key fibrogenic mediators: old players. Renin-angiotensin system. *Kidney Int Suppl* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;4(1):58–64.
14. Sutariya B, Jhonsa D, Saraf MN. TGF- $\beta$ : the connecting link between nephropathy and fibrosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2016;38(1):39–49.
15. Tampe D, Zeisberg M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis. *Nature reviews Nephrology* [Internet]. 2014 Feb 11;10(4):226–37.
16. van der Voort PH, Boerma E, Pickkers P. The furosemide stress test to predict renal function after continuous renal replacement therapy. *Crit Care* [Internet]. 2014;18:429.
17. Zhou L, Mo H, Miao J, Zhou D, Tan RJ, Hou FF, et al. Klotho ameliorates kidney injury and fibrosis and normalizes blood pressure by targeting the renin-angiotensin system. *Am J Pathol* [Internet]. American Society for Investigative Pathology; 2015;185(12):3211–23.