



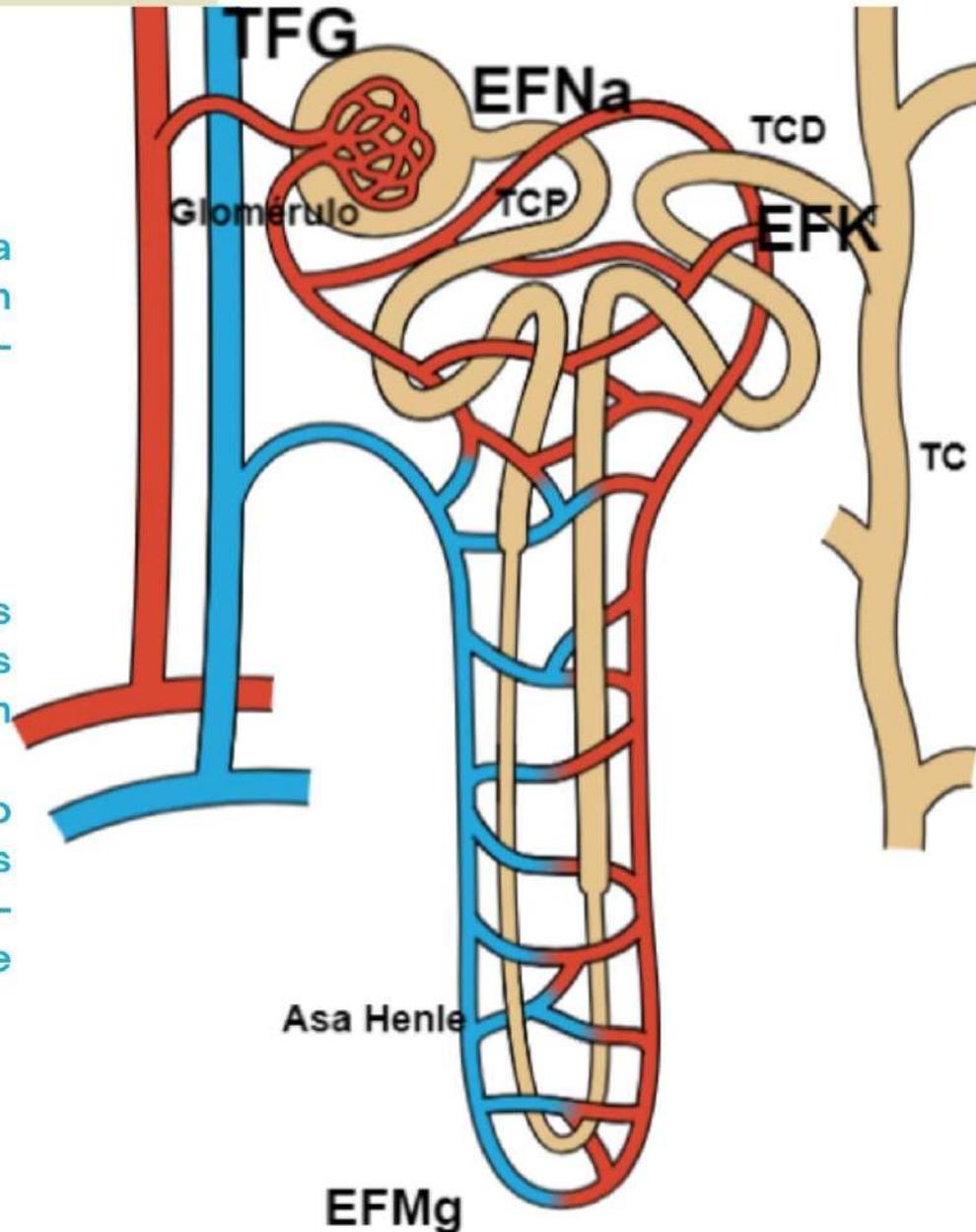
***ARTÍCULOS ORIGINALES**

Factores asociados a la tuberculosis pulmonar en Coahuila en el período 2021-2022.

***ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Utilidad de las excreciones fraccionales de electrolitos (EFX) como biomarcadores en enfermedades renales.

Factor de crecimiento vascular endotelial en las enfermedades crónico-degenerativas: Revisión de literatura.





Publicada desde 1977

Revista de Ciencias Médicas Torreón año volumen 16, No. 32 julio-diciembre 2024, es una publicación semestral editada por área de investigación en Ciencias Clínicas, Ciencias Básicas e Investigación en Educación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila boulevard Venustiano Carranza s/n colonia república Oriente, C.P. 25380, Saltillo, Coahuila, Editor Responsable Dr. Javier Morán Martínez. Reserva de Derechos al uso exclusivo **No. 04-2022-102610190922-102, ISSN: 2954-4777** ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número Dpto. de Biología Celular y Ultraestructura Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón, Av. Morelos No. 900 C.P. 27000, Torreón, Coahuila México. Última modificación: 01 de julio de 2024.



Revista de Ciencias Médicas Torreón

CONSEJO TÉCNICO EDITORIAL:

Dr. Javier Morán Martínez

Editor

Facultad de Medicina, Unidad Torreón

javiermoranmartinez@uadec.edu.mx

Dra. María Soñadora Niño Castañeda

Coordinadora

Facultad de Medicina, Unidad Torreón

maria.nino@uadec.edu.mx

Dr. David Castro Lugo

CISE- Universidad Autónoma de Coahuila

david.castro@uadec.edu.mx

M.C. Miriam De Labra Monsiváis

Departamento editorial

Universidad Autónoma de Coahuila

miriam.delabra@uadec.edu.mx

Lic. Fernando Anastasio García Villarreal

Asesor

Universidad Autónoma de Coahuila

fernandovillarreal@uadec.edu.mx

Juanita Imelda García Gómez

Tramites

garciaimelda@uadec.edu.mx

EDICIÓN:

Dpto. de Biología Celular y Ultraestructura
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de
Coahuila, Unidad Torreón
Av. Morelos No.900 C.P.27000,
Tel.(871) 7182768, Torreón, Coahuila México.
E-mail; javiermoranmartinez@uadec.edu.mx

Editor

Dr. Javier Morán Martínez

Comité Editorial Internacional

Dr. José Ignacio Méndez Martínez

University of Emory, Atlanta Georgia (USA).
Cardiología

Dr. Juan Carlos Zevallos

Universidad de Puerto Rico y Centro para Control y
Prevención de Enfermedades (CDC) USA
Cardiología-Salud Pública

Dr. Elkin Lucena

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad
CECOLFES

Fertilización asistida-Biología de la
Reproducción.

Colombia

Dr. Nagamani Balagurusamy

Universidad Autónoma de Coahuila
Biotecnología ambiental y bioprocesos.
India/México.

Dr. Oscar Tarragó

División de Toxicología y Medicina Ambiental.
Centros de Prevención y Control de
Enfermedades

(CDC). Agencia de Registro de Sustancias

Toxicas y Enfermedades. USA.

Dr. Sami René Achem Karam

Jackson Ville Clínica Mayo
USA

Dr. Oscar Lonbana B.

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad
CECOLFES

Ginecología y Obstetricia Biomedicina

Reproductiva

Colombia

Dr. Harold Moreno

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad
CECOLFES

Ginecología y Obstetricia Biomedicina

Reproductiva

Colombia

Dr. Ulises Toledo

West Virginia University State

Associate Dean and Director of Business and
Fian USA

Dr. Gerald Hankins

Associate Professor Biology

West Virginia University State

USA

PhD. Jorge Alberto Carrasco

Coordinador

Sección Inmunología

Departamento de Bioanálisis e Inmunología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Honduras.

Dra. Erika Waleska Pérez Alemán

Departamento de Microbiología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Honduras.

Dr. Horacio Márquez González

PhD. Gustavo Fontecha Sandoval.

Departamento de Parasitología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Honduras.

Comité Editorial Nacional

Dr. Gerardo Pérez Silva

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Ginecología

Dr. Luis Ruvalcaba Castellón

Instituto Mexicano de Infertilidad

Biología de la Reproducción

Dr. Mariano Enrique Cebrián García

CINVESTAV-IPN

Toxicología

Dr. Gonzalo Gerardo García Vargas

Facultad de Medicina, UJED

Toxicología

Dr. Ricardo Cerda Flores

Centro de Investigación Biomédica del Noreste,

IMSS

Genética de Poblaciones

Dr. Pablo Ruiz Flores

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Genética Clínica.

Dr. Hugo Barrera Saldaña

Facultad de Medicina, U.A.N.L.

Ingeniería Genética

Dra. Yolanda Garza García

Facultad de Ciencias Químicas, U.A. de C.

Biotecnología

Dr. Manuel Rosales González

Facultad de Medicina, UJED

Neurociencias

Dr. Jesús Rafael Argüello Astorga

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Inmunología

Dr. Christian A. García Sepúlveda

Facultad de Medicina, U.A.S.L.P.

Bióloga Molecular

Dr. Adolfo Soto Domínguez

Facultad de Medicina, AUNL

Histología

Dr. Luis Benjamín Serrano Gallardo

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Química Analítica y Fitoquímica.

Dr. Ignacio Méndez Lastra

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Neumología

Dr. Felipe Javier Uribe Salas

El Colegio de la Frontera Norte

Epidemiología

Dr. Daniel Arellano Perez-Vertti

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Traumatología

Dra. Macrina Beatriz Silva Cázares

Oncogénica y Bioinformática.

Universidad Autónoma De San Luis

Dr. Horacio Márquez González

Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Hospital de Cardiología, Centro Médico

Nacional Siglo XXI

Pediatría/Cardiología

Dr. Arnulfo Albores Medina

CINVESTAV-IPN

Metabolismo de Xenobioticos

Dr. José Víctor Calderón Salinas

CINVESTAV-IPN

Bioquímica Medica

Dr. Pedro Cano Ríos

UAAAN-UL

Estadística

Dr. Esperanza Calleros Rincón

Facultad de Ciencias Químicas, UJED

Salud Ambiental

Dr. Héctor Lamadrid Figueroa

Instituto de Salud Publica

Epidemiología

Dra. Luz Helena Sanín Aguirre

Facultad de Enfermería

Universidad Autónoma de Chihuahua

Epidemiología

Dra. Pilar Carranza Rosales

Centro de Investigación Biomédica del Noreste,

IMSS

Ciencias Morfológicas

Dra. Maritza Argelia Macías Corral

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Ciencias Ambientales

Dra. Nadia Denys Betancourt Martínez

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Microbiología y Fitoquímica.

Dr. Abraham de Jesús Guerra Alanís

Escuela de Psicología, U.A. de C.

Dra. Marisela del Rocío González Martínez

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Microbiología

Dr. Faviel Francisco González Galarza

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Bioinformática

Dr. Rubén García Garza

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Histología

Dra. Nancy Elena Guzmán Delgado

Patología

Unidad Médica de alta Especialidad No 34

IMSS. Monterrey, N.L.

Dr. Rubén Darío Galván Zermeño

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Medicina interna

L.N. Claudia Nalleli Calderón González

Nutrición Clínica

ISSSTE, Gómez Palacio, Durango.

Dr. Ernesto Posada Núñez

Facultad de Medicina, U.A. de C

Medicina Forense

Dr. Salvador Chavarría Vázquez

Traumatología y Ortopedia

Consejo Mexicano de Ortopedia y

Traumatología

Dr. Guillermo Daniel Almaraz Célis

Colegio Coahuilense de Cirugía

Dr. José De Jesús Román Sandoval

Medicina Interna / Medicina Crítica

CONTENIDO

PAGINA

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores asociados a la tuberculosis pulmonar en Coahuila en el período 2021-2022. 1

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad de las excreciones fraccionales de electrolitos (EFX) como biomarcadores en enfermedades renales. 8

Factor de crecimiento vascular endotelial en las enfermedades crónico-degenerativas: Revisión de literatura. 19



Factores asociados a la tuberculosis pulmonar en Coahuila en el período 2021-2022. Associated factors for pulmonary tuberculosis in Coahuila for 2021-2022 period.

León-Camacho A. E., Cepeda-Nieto A. C., Salinas-Aguirre J.E.

Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

*Autor de correspondencia: Alfredo E. León Camacho

Correo: alfredo_leon73@hotmail.com

RESUMEN

El presente estudio se centró en analizar los factores asociados a la prevalencia de tuberculosis pulmonar en Coahuila durante los años 2021 y 2022, mediante la revisión de datos en la plataforma del programa de tuberculosis de la Secretaría de Salud del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). 8990 registros fueron analizados y 572 casos de tuberculosis pulmonar fueron confirmados. Se observó una prevalencia significativamente mayor en la población masculina en comparación con la femenina. La distribución de casos confirmados fue más prominente en adultos (27-59 años), seguido por adultos mayores (60+ años). Además, se identificaron varios factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar. La diabetes descontrolada destacó como un factor significativo, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad en más de siete veces. La desnutrición también se asoció con un riesgo significativamente mayor, con un aumento de aproximadamente trece veces. La inmunosupresión y antecedentes de tuberculosis también fueron factores de riesgo, aumentando el riesgo en alrededor de cinco y ocho veces, respectivamente. El estudio reveló una asociación inversa entre la presencia de VIH y el riesgo de tuberculosis, indicando que la presencia de VIH podría tener un efecto protector contra la tuberculosis en la población estudiada.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, diabetes descontrolada, desnutrición, asociación VIH-tuberculosis.

ABSTRACT

The present study focused on analyzing the factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis in Coahuila during the years 2021 and 2022, by reviewing data on the tuberculosis program platform of the Ministry of Health of the National Epidemiological Surveillance System (SINAVE). 8990 records were analyzed, and 572 cases of pulmonary tuberculosis were confirmed. A significantly higher prevalence was observed in the male population compared to the female. The distribution of confirmed cases was more prominent in adults (27-59 years), followed by older adults (60+ years). Additionally, several risk factors associated with pulmonary tuberculosis were identified. Uncontrolled diabetes stood out as a significant factor, increasing the risk of developing the disease by more than seven times. Malnutrition was also associated with a significantly higher risk, with an increase of approximately thirteen times. Immunosuppression and previous history of tuberculosis were also risk factors, increasing the risk by around five and eight times, respectively. The study revealed an inverse association between the presence of HIV and the risk of tuberculosis, indicating that the presence of HIV could have a protective effect against tuberculosis in the studied population.

Keywords: tuberculosis, uncontrolled diabetes, malnutrition, HIV-tuberculosis association.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al La tuberculosis pulmonar (TBP) puede ser grave si no se diagnostica y trata a tiempo. El conocer los factores asociados a la TBP en Coahuila de Zaragoza nos permite implementar estrategias para mejorar notablemente las características epidemiológicas de la sociedad.

La TBP es una enfermedad infecciosa que ha persistido a lo largo de la historia de la humanidad, afectando a millones de personas en todo el mundo, a pesar de los avances en la medicina y la disponibilidad de tratamientos efectivos. Esta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública en muchas regiones, incluyendo el estado de Coahuila, México (Gaona, 2020; Gamboa et al., 2023).

La TBP es altamente contagiosa, lo que la convierte en un desafío significativo para la salud pública. Comprender los factores que contribuyen a la propagación de esta enfermedad es esencial para diseñar estrategias efectivas de prevención y control (Caiza & Ordoñez, 2023; Sosa, 2020). Es una enfermedad que no solo tiene implicaciones médicas, su impacto va más allá de los síntomas físicos que causa en los individuos, ya que puede afectar la calidad de vida, el acceso a la atención médica y la estigmatización de las personas afectadas, por lo tanto, es fundamental su abordaje de manera integral (Velásquez, 2022).

Coahuila, como muchos otros estados de México, enfrenta desafíos específicos en la lucha contra la TB, estos pueden estar relacionados con factores socioeconómicos, demográficos, geográficos y de acceso a la atención médica. El identificar y comprender estos factores es esencial para desarrollar estrategias efectivas de prevención, detección temprana y tratamiento de la enfermedad (Bidegain, 2019).

El presente estudio tuvo como objetivo general demostrar cuales son los factores asociados a la prevalencia de TBP en pacientes en el estado de Coahuila de Zaragoza, con la finalidad de desarrollar estrategias efectivas de prevención y control de la enfermedad, mejorando así la salud y el bienestar de la población de Coahuila.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, descriptivo y analítico, mediante la revisión de datos en la Plataforma del programa de Tuberculosis de la Secretaría de Salud del Sistema Nacional de Vigilancia

Epidemiológica (SINAVE), pacientes notificados en la plataforma en los años 2021 y 2022.

Población de estudio: Se incluyeron a los participantes de todas las edades que habitan en el estado de Coahuila, que presentaron sintomatología respiratoria y que alguna vez se hayan realizado el examen diagnóstico para tuberculosis en las unidades médicas, quedando registrados en el Sistema Nacional de Salud SINAVE en los años 2021 a 2022. Se excluyeron los registros de pacientes con tuberculosis extrapulmonar, así como los registros de casos incompletos en el SINAVE.

Procedimiento: Se solicitó el permiso correspondiente a la Secretaría de Salud del Estado de Coahuila para la obtención de la base de datos de SINAVE-Componente Tuberculosis. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Saltillo.

Se realizó estadística descriptiva (frecuencias y porcentaje) para identificar los factores sociales de los pacientes con TBP. Para conocer la prevalencia de la TBP en poblaciones en riesgo, con problemas inmunológicos, VIH/SIDA, Diabetes mellitus tipo 2 en control, o con problemas nutricionales, se utilizó estadística descriptiva con medidas de posicionamiento y categorización y una prueba de X². Para contestar el objetivo general del estudio, se realizó un modelo de regresión logística binaria, con considerando como estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se identificaron 9014 registros en la revisión de los datos recopilados de la plataforma SINAVE en Coahuila. Se realizó una integración de base de datos para la validación de respuestas, obteniendo un total 8990 registros completos, de los cuales el 60.6% pertenecieron al sexo masculino (Tabla 1). Se realizó una prueba de X² de homogeneidad para observar diferencias por sexo (masculino y femenino) en cuanto al estatus de la enfermedad (ausencia y presencia de tuberculosis). La prueba mostró de forma significativa que los casos confirmados de TBP fueron más predominantes en población masculina que en la población femenina ($X^2 = 5.31, p = 0.021$) (Tabla 1).

Respecto a la distribución de casos confirmados de TBP por grupo de edad, el grupo con más proporción fue el de adultos (27-59 años) con una prevalencia de 55.9% de los casos confirmados, seguido de los adultos mayores (60+ años) con una prevalencia de 23.6% ($X^2 = 23.92, p < 0.001$) (Tabla 2). Se encontró que el 0.2% de los casos confirmados de TBP fueron de comunidad indígena. La distribución de los casos

de TBP por municipio mostró que Torreón (18.9%), Acuña (17.3%), Saltillo (16.3%) y Piedras Negras (14.2%) son los municipios con mayor población de habitantes y municipios fronterizos con mayor proporción de casos. Por otro lado, se observó que los individuos que presentaban desnutrición exhibieron un riesgo alarmantemente elevado de TBP, aproximadamente 13 veces mayor en comparación con aquellos sin desnutrición.

Se utilizó un modelo de regresión logística binaria con la variable dependiente de diagnóstico de TBP (presencia o ausencia) para demostrar cuales son los factores asociados a la prevalencia de TBP en pacientes en el estado de Coahuila. Las variables explicativas en la ecuación fueron: diagnóstico de VIH, presencia de desnutrición, alcoholismo, tabaquismo, así como el consumo de drogas, además del antecedente de tuberculosis pulmonar, vacunación por BCG y control de diabetes mellitus diagnosticada, aunado a la edad.

El modelo fue significativo ($X^2 = 550.44$, $p < 0.001$), por lo cual se demostró que los factores de riesgo dentro del modelo están asociados a la TBP. Además, se realizó una prueba de Hosmer y Lemeshow (HL) para determinar la calidad del modelo y la capacidad de explicación, mostrando buen ajuste ($X^2 = 10.12$, $p = 0.256$). La varianza explicada del modelo fue 15.7% con método R cuadrado de Nagelkerke. Las variables que presentaron mayor peso en el modelo y que fueron factor de riesgo (Tabla 3) fueron diabetes descontrolada ($\beta = 1.99$, OR = 7.37, IC 95% [5.09, 10.66]), es decir que aquellos que presentaban esta característica tenía más de 7 veces de riesgo de presentar tuberculosis. Por otra parte, la desnutrición también fue un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, aquellos que la presentaban esta, tenían alrededor de 13 veces del riesgo ($\beta = 2.62$, OR = 13.76, IC 95% [9.32-20.33]), del mismo modo que la inmunosupresión ($\beta = 1.56$, OR = 4.80, IC 95% [2.74-8.41]). Por último, aquellos que tenían antecedentes de tuberculosis presentaron 8 veces más el riesgo a desarrollar la enfermedad ($\beta = 2.14$, OR = 8.5, IC 95% [6.13-11.78]).

Tabla 1. Proporción de casos de tuberculosis pulmonar de acuerdo con el género.

Variable	Caso descartado		Casos confirmados		X^2	p
	f	%	f	%		
Masculino	5105	60.6	319	55.8		
Femenino	3313	39.4	253	44.2	5.31	0.021
Total	8418	100	572	100		

f = frecuencia; % = porcentaje; X^2 = Prueba de Chi cuadrada; p = significancia estadística.

Tabla 2. Distribución por grupo de edad según la OMS.

Variable	<i>Casos descartados</i>		<i>Casos confirmados</i>		X^2	<i>p</i>
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>		
Primera infancia	18	0.2	5	0.9	23.92	< 0.001
Infancia	89	0	0	0		
Adolescencia	397	5.1	29	5.1		
Juventud	1553	18.4	83	14.5		
Adultos	4701	55.8	320	55.9		
Adultos mayores	1660	19.7	135	23.6		
Total	8418	100.0	572	100		

f = frecuencia; % = porcentaje; X^2 = Prueba de Chi cuadrada; p = significancia estadística.

Tabla 3. Modelo de regresión lineal binaria para tuberculosis pulmonar.

Variables	β	EE	<i>P</i>	OR	IC 95%	
					LI	LS
Edad	0.003	0.003	0.264	1.003	0.998	1.008
VIH ^a	-0.570	0.277	0.040	0.566	0.329	0.974
Diabetes descontrolada	1.997	0.189	<.001	7.370	5.093	10.665
Desnutrición ^b	2.622	0.199	<.001	13.766	9.321	20.331
Inmunosupresión ^c	1.569	0.286	<.001	4.804	2.741	8.418
Alcoholismo	0.072	0.158	0.647	1.075	0.789	1.464
Tabaquismo	-0.108	0.159	0.498	0.898	0.658	1.226
Consumo de drogas	-0.152	0.176	0.387	0.859	0.609	1.212
Vacunación BCG ^d	-0.166	0.140	0.234	0.847	0.644	1.113
Antecedentes de TB	2.141	0.166	<.001	8.507	6.138	11.788
Constante	-2.984	0.187	<.001	0.051		

β = Coeficiente de beta no estandarizado, EE = Error estándar, p = significancia estadística, OR = Razón de momios (Odds Ratio), IC = Intervalo de confianza, LI = Límite inferior, LS = Límite superior.

^aDiagnóstico positivo.

^bPresencia de desnutrición.

^cPresencia de inmunosupresión.

^dPresencia de vacunación por BCG.

DISCUSIÓN

Los datos analizados mostraron una predominancia significativa de TBP en la población masculina en comparación con la población femenina. Esta diferencia de prevalencia entre géneros sugiere la existencia de factores distintivos que influyen en la incidencia de la enfermedad. La variabilidad de la tuberculosis según el género se atribuye a una intersección compleja de factores socioeconómicos. Estudios realizados en diversos países indican que la enfermedad afecta de manera desproporcionada a los hombres (Gómez et al., 2023). Este fenómeno podría explicarse por disparidades en la exposición a riesgos específicos, acceso desigual a la atención médica y comportamientos diferenciados en la búsqueda de atención. Los hombres están más expuestos a factores de riesgo como condiciones laborales peligrosas o estilos de vida que aumentan la probabilidad de infección, lo que podría contribuir a la alta prevalencia de TBP en la población masculina (Arias & Lindao, 2023). Además, en algunas regiones, se ha observado que las mujeres tienen un mejor acceso a los servicios de salud, lo que podría influir en las tasas de detección de la tuberculosis. Este acceso diferencial a la atención médica puede desempeñar un papel crucial en la identificación temprana y el tratamiento efectivo de la enfermedad, afectando así las tasas de prevalencia entre los géneros (Guarderas et al., 2020). El presente estudio respalda la evidencia de que la TBP presenta disparidades significativas según el género, destacando la necesidad de abordar no solo los aspectos médicos de la enfermedad, sino también los factores sociales y económicos subyacentes que contribuyen en estas diferencias.

Se observó una mayor prevalencia de TBP en los adultos y adultos mayores (Tabla 2). Reportes indican que la prevalencia de TBP en adultos se da en particular en aquellos con sistemas inmunológicos debilitados, la exposición acumulativa en la vida y comorbilidades asociadas con la edad pueden arriesgarse más a desarrollar formas más graves de TBP, por lo que las estrategias de prevención y control deben adaptarse a las condiciones de cada población (Riera et al., 2022). Otros estudios reportan que los adolescentes y jóvenes tienen mayor prevalencia de TBP (David et al., 2023).

La distribución de los casos de tuberculosis por municipio mostró que los municipios densamente poblados en la parte sur de estado Torreón, Saltillo y en la región fronteriza de Acuña, Coahuila, son los municipios con mayor proporción de casos. Se ha descrito como posible causa de esto el fenómeno de la migración laboral, donde personas de otras localidades se trasladan a áreas con mayor oportunidad de empleo y región fronterizas para trabajar (INEGI, 2020).

En referencia a la prevalencia de TBP en poblaciones en riesgo con problemas inmunológicos, VIH/SIDA, Diabetes mellitus tipo 2 en control/descontrol, o con problemas nutricionales, el presente estudio reveló una asociación significativa entre los casos de TBP y la presencia de diabetes descontrolada como factor de riesgo. La Odds Ratio indicó que los individuos con diabetes descontrolada tienen más de 7 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis en comparación con aquellos sin esta condición (Tabla 3). Estos resultados respaldan la literatura existente que ha documentado la relación entre la diabetes y la tuberculosis (Cárdenas, 2023; Arias & Lindao, 2023). Se ha observado que la diabetes puede aumentar la susceptibilidad a la tuberculosis debido a la disfunción inmunológica asociada con la diabetes descontrolada. La asociación fuerte entre la diabetes descontrolada y la tuberculosis resalta la necesidad de estrategias preventivas y de control. Los programas de salud pública deben implementar medidas para el manejo adecuado de la diabetes y la detección temprana de la tuberculosis en poblaciones de riesgo.

Cabe destacar la importancia de la desnutrición como factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, se observó que los individuos que presentaban desnutrición en la muestra analizada en este trabajo exhibieron un riesgo alarmantemente elevado de presentar TBP, aproximadamente 13 veces mayor en comparación con aquellos sin desnutrición. Estos hallazgos resaltan la conexión directa entre el estado nutricional precario y la susceptibilidad a la tuberculosis. Se respalda la hipótesis reportada previamente de que la desnutrición no solo está vinculada a la tuberculosis, sino que su presencia substancialmente aumenta el riesgo de contraer la enfermedad (Chavarría et al., 2022). Estos descubrimientos enfatizan la necesidad de intervenciones nutricionales efectivas como parte integral de las estrategias de prevención de la TBP, especialmente en poblaciones vulnerables con tasas elevadas de desnutrición.

Los individuos que presentaban antecedentes de tuberculosis emergieron como un grupo de alto riesgo, mostrando una asociación significativa con un riesgo aproximadamente ocho veces mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos sin tales antecedentes. Este resultado es consistente con la literatura existente que respalda la idea de que el historial previo de tuberculosis es un factor de riesgo para futuros episodios de la enfermedad (Robles, 2020).

Los resultados obtenidos subrayan de manera concluyente la asociación entre la inmunosupresión y el riesgo de tuberculosis, la población inmunosuprimida tiene casi cinco veces más probabilidad de desarrollar tuberculosis, en comparación con aquellos que no experimentan inmunosupresión (Tabla 3). En el contexto de la coexistencia de VIH y tuberculosis, los hallazgos del presente estudio

revelan una asociación inversa entre la presencia de VIH y el riesgo de desarrollar la enfermedad de tuberculosis. La dirección negativa del coeficiente beta sugiere que aquellas personas con VIH presentaron una disminución en el riesgo de TBP (Tabla 3). El Odds Ratio respalda esta asociación, indicando que la presencia de VIH se asocia con un riesgo 0.5 veces menor de desarrollar TBP en comparación con aquellos sin VIH. Este resultado podría ser contradictorio a lo reportado y requiere una consideración cuidadosa, debido a que estudios previos indican una asociación estadísticamente significativa entre un conteo bajo de linfocitos T CD4, una carga viral detectable y la TBP (Galeano & Rodríguez, 2021). En el presente estudio, no se contó con información sobre la variable del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, el conteo de linfocitos T CD4, y no se ha observado, a la fecha, la presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en los participantes analizados. La falta de datos relacionados con estas variables impidió la evaluación adecuada de posibles asociaciones o correlaciones con los resultados obtenidos. Algunos estudios refieren que la con la atención médica adecuada, la infección por el VIH puede ser controlada. Aquellas personas que reciben un tratamiento antirretroviral pueden disfrutar de una vida prolongada y saludable. La aplicación oportuna de terapias antirretrovirales permite a los pacientes evitar enfermarse de tuberculosis o alguna patología oportunista, contribuyendo significativamente a aumentar su esperanza de vida (Mainato, 2021).

Es importante señalar que la predisposición a la TBP puede variar según la región geográfica, el contexto socioeconómico y las políticas de salud específicas. La tuberculosis es una enfermedad compleja con múltiples factores que influyen en su prevalencia, y la comprensión completa de estas dinámicas puede requerir un análisis más detallado y específico para cada población.

Es imperativo que se implementen medidas correctivas para abordar las vulnerabilidades identificadas en la plataforma. Esto podría incluir actualizaciones en la infraestructura tecnológica, mejoras en los procesos de entrada de datos, y la implementación de protocolos de validación más rigurosos. Además, se debería considerar la capacitación continua del personal encargado de la recopilación y gestión de datos para minimizar errores humanos.

Por último, es fundamental reconocer que la tuberculosis es una enfermedad prevenible y tratable. Las estrategias de control incluyen la detección temprana, el tratamiento efectivo y las medidas de prevención.

CONCLUSIÓN

El conocimiento limitado sobre la tuberculosis, al desconocer sus síntomas, métodos de prevención, tratamiento, puede llevar a retrasos en la búsqueda de atención médica y en la adherencia al tratamiento. Los hallazgos del presente estudio tienen importantes implicaciones clínicas y de salud pública, destacando la necesidad de abordar la diabetes como parte integral de los esfuerzos para prevenir y controlar la tuberculosis en poblaciones de riesgo. Así mismo, los profesionales de la salud deben considerar la evaluación del estado nutricional como parte integral de la gestión de la tuberculosis, para identificar y abordar proactivamente este factor de riesgo modificable.

La asociación inversa entre la presencia de VIH y el riesgo de TBP es un hallazgo novedoso y contradictorio a lo reportado en literatura por lo que requiere una mayor investigación y validación. La interpretación de esta asociación podría tener implicaciones significativas para la comprensión de la interacción entre el VIH y la tuberculosis, lo que destaca la importancia de una exploración más detallada y la consideración de factores adicionales que podrían influir en esta relación aparentemente de protección a padecer tuberculosis.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Aimara, L., Sánchez, M., Acosta, E., Llanos, J., & Castro, C. (2023). Intervenciones del personal de salud en tuberculosis miliar más co-infección VIH en el Hospital Provincial Docente Ambato: Interventions of health personnel in miliary tuberculosis plus hiv co-infection in the Ambato Provincial Teaching Hospital. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*, 4(1), 2546-2557.
- Antezano Chávez, S. (2022). Nivel de conocimientos de la tuberculosis y las actitudes preventivas del AA. HH. Eliane Karp del Distrito de Parcona en el año 2020.
- Arias Brito, H. R., & Lindao Varas, G. A. (2023). Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar en pacientes que acuden al Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la ciudad de Guayaquil. *Periodo junio-octubre 2023*, 11-17.
- Arias Familia, G. (2022). Adherencia al tratamiento de pacientes incluidos en el programa de tuberculosis

- del centro de atención primaria Yolanda guzmán, septiembre, 2021-mayo, 2022.
- Aybar Barrantes, Z. N., & Fernández Rojas, L. S. (2022). Abandono e irregularidad al tratamiento en pacientes con tuberculosis durante la pandemia COVID-19 en comparación con el período pre pandémico en 5 Centros de Salud de Lima.
- Bidegain, E. A. (2019). Más allá de la bacteria. Tuberculosis pulmonar, su relación con el espacio y los modos de entender y atender la enfermedad en lugares de prácticas biomédicas y vida cotidiana. Disponible en: <https://ciesas.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1015/949>
- Burgos Rodríguez, O. V. (2023). Factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar en pacientes del centro de salud Marcelino Maridueña durante el período 2015-2020.
- Caiza Escobar, K. N., & Ordoñez Heredia, I. S. (2023). Evaluación de la estrategia DOTS en pacientes con tuberculosis asociado a la adherencia al tratamiento. Centro de salud Venus del Río. Quevedo, período enero-abril 2023 (Bachelor's thesis, Universidad Estatal de Bolívar. Facultad de Ciencias de la Salud y del Ser Humano.
- Cárdenas Bohórquez, D. M. (2023). Factores psicosociales y familiares que inciden en el tratamiento de las mujeres con TB y VIH en el municipio de Bello durante el periodo 2011- 2022.
- Chavarría Castillo, A. L., Espinoza Arguedas, M. F., Jiménez Cook, A., Rodríguez Fernández, V., Sancho Sánchez, A., & Solano Chaves, D. (2022). Desarrollo de una propuesta de intervención para la promoción de prácticas saludables relacionadas con alimentación y nutrición desde los determinantes sociales de la salud en personal universitario que participa en el Programa Enlace-OBS de la Sede Rodrigo Facio de la Universidad de Costa Rica, 2020.
- Condori Torres De Cruces, C. J., & Trujillo Escate, F. D. M. (2022). Calidad de vida en pacientes con tuberculosis pulmonar del centro de salud Flor De Amancaes, Rimac 2022.
- Cuayla Cuayla, D. B. (2022). Plan de intervención en prevención de la tuberculosis pulmonar en grupos de riesgo del Centro de Salud Mercado Central– Moquegua, 2022.
- Cuello Terrero, D. (2021). Prevalencia de la tuberculosis pulmonar en el centro de primer nivel de atención Yolanda Guzmán enero 2019-mayo 2021.
- David, V. R. D., Andrés, L. S. C., Vicente, S. F. J., & Enrique, G. S. Á. (2023). Prevalencia de la Tuberculosis en los pacientes mayores de 18 años en el Hospital Universitario Erasmo Meoz Cúcuta Departamento Norte Santander, Colombia durante el período 2018-2021. *Formación Estratégica*, 7(1), 1-17.
- De la Federación, D. O. (2013). Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica. México: Diario Oficial de la Federación. [Online]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5288225&fecha=19/02/2013#gsc.tab=0
- De la Torre, G. G., Linares, N., Steiner, M. Á. L., & Hernández, J. V. (2020). Conceptos generales en vigilancia epidemiológica. Díaz-Quinonez, J. A., Ramírez-Hernández, J. A., Rodríguez-Pérez, M. E., Viesca-Treviño, C., & Guzmán-Bracho, C. (2020). Del ISET al InDRE. V. Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos. Posición estratégica global, 2012-2019. *Gaceta médica de México*, 156(3), 237-246.
- Disla Céspedes, J. (2022). Factores que influyeron en el abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis que asistieron a 12 centros de primer nivel de salud en Santo Domingo este, julio 2020-junio 2021.
- Echeverría Rodríguez, A. B. (2022). Adherencia al tratamiento antifímico en pacientes con tuberculosis pulmonar. Distrito 24D02 La Libertad-Salinas, provincia de Santa Elena, 2022. 42p.
- Ejecutivo, C. (2021). Implicaciones para la salud pública de la aplicación del Protocolo de Nagoya: informe del director general (No. EB148/21). Organización Mundial de la Salud. En las Américas, T. Informe regional 2019. Organización Panamericana de la Salud. 2020. [Online]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/tuberculosis-americas-informe-regional-2019>.
- Esquivel Licla, A. J. (2021). Manifestaciones de estigma social que experimentan los adultos jóvenes afectados por tuberculosis en un centro de salud. Lima, 2020.



Utilidad de las excreciones fraccionales de electrolitos (EFX) como biomarcadores en enfermedades renales.

Utility of fractional excretions of electrolytes (FEX) as biomarkers in kidney diseases.

Castro-Flores A¹., Christopher Barbier O²., González-Galarza F.F³., Delgadillo-Guzmán D¹.*

¹Facultad de Medicina Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila.

²Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados I.P.N.

³Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila.

*Autor de correspondencia: Dra. Dealmy Delgadillo Guzmán.

Correo: dealmy@gmail.com

RESUMEN

Introducción. La evaluación de las concentraciones de electrolitos ha sido de interés para el diagnóstico y abordaje de enfermedades y trastornos renales. Estas concentraciones tienen el potencial de ampliar el panorama clínico que permita establecer múltiples opciones terapéuticas y, por lo tanto, un mejor pronóstico para los pacientes. La excreción fraccional de electrolitos (EFX) refleja la capacidad de excreción de estos solutos correspondiente a la excreción urinaria de creatinina y ha sido utilizada para diagnosticar desequilibrios electrolíticos y diferenciar enfermedades renales. Estudios anteriores han identificado que el aumento de las excreciones fraccionales de electrolitos pueden ser un signo de una disminución en la tasa de filtración glomerular, incluso antes de una elevación en la creatinina sérica.

Objetivo: Exponer las evidencias actuales de las excreciones fraccionales de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y magnesio (Mg⁺), explorando la utilidad como biomarcadores en patologías renales. **Metodología:** Se realizó una búsqueda y revisión de la literatura referente a la excreción fraccional de sodio (EFNa), excreción fraccional de potasio (EFK) y excreción fraccional de magnesio (EFMg) como biomarcadores en patologías renales. **Resultados:** De acuerdo al consenso de la literatura, la EFNa parece tener un papel más importante en la lesión renal aguda para diferenciar el origen prerrenal o renal de esta patología. Por su parte, la EFMg muestra una marcada utilidad para evaluar la progresión de la enfermedad renal crónica e identificar daño tubular. Respecto a la EFK, es un predictor de gravedad, proteinuria en pacientes con TFG < 45 ml/min/1.73m². **Conclusión:** Para interpretar las

EFX en el contexto renal es sugerible realizar un abordaje de manera individual más que a través de un enfoque general.

Palabras clave: excreción fraccional de magnesio, excreción fraccional de sodio, excreción fraccional de potasio, patologías renales.

ABSTRACT

Introduction. The evaluation of electrolyte concentrations has been of interest for the diagnosis and management of kidney diseases and disorders. These concentrations could provide a more complete picture that allows establishing multiple therapeutic options and, therefore, a better prognosis for patients. Fractional excretion of electrolytes (FEX) reflects the capacity for excretion of these solutes corresponding to the urinary excretion of creatinine and has been used to diagnose electrolyte imbalances and differentiate kidney diseases. Previous studies have identified that increased fractional electrolyte excretions may be a sign of a decrease in glomerular filtration rate, even before an elevation in serum creatinine. **Objective:** To review the usefulness of fractional excretions of sodium (Na⁺), potassium (K⁺) and magnesium (Mg⁺) as biomarkers in kidney pathologies. **Methodology:** A search and review of the literature was carried out regarding fractional excretion of sodium (FENa), fractional excretion of potassium (FEK) and fractional excretion of magnesium (FEMg) as biomarkers in

kidney pathologies. **Results:** According to the consensus of the literature, FENa seems to have a more important role in acute kidney injury to differentiate the prerenal or renal origin of this pathology. In addition, FEMg could be useful to evaluate the progression of chronic kidney disease and identify tubular damage. Regarding FEK, there is currently little evidence on its usefulness as a biomarker in kidney pathologies. **Conclusion:** To interpret FEX in the renal context, it is suggested to perform an individual approach rather than through a general approach.

Keywords: fractional excretion of magnesium, fractional excretion of sodium, fractional excretion of potassium, kidney pathologies.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades renales abarcan un conjunto de patologías heterogéneas, cuya base patológica corresponde a un cuadro clínico determinado. Éstas suelen progresar a lo largo del tiempo, por lo que es importante un diagnóstico precoz con el fin de conseguir una mayor protección (García-Montemayor et al., 2019). La lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC) son patologías que incrementan considerablemente la morbilidad y mortalidad (Chawla & Kimmel, 2012; Kellum et al., 2021)(Pickkers et al., 2021). En la actualidad, la tasa de filtración glomerular (TFG) se considera el mejor índice de función renal (Levey & Inker, 2016) (Ebert & Schaeffner, 2018), sin embargo, evaluar la función renal, implica ver más allá de la filtración glomerular, ya que incluye daño tubulointersticial y albuminuria, por lo que identificar biomarcadores más específicos que la TFG pueden ser útiles para el diagnóstico de disfunción renal, estratificación de riesgo, o podrían ayudar en la toma de decisiones terapéuticas (Van Veldhuisen et al., 2016). Anteriormente, el “estándar de oro” para evaluar la función renal era la creatinina sérica, pero con el tiempo se ha comprobado que su utilidad es muy limitada, especialmente en el deterioro más temprano y en pacientes con comorbilidades, además de verse alterada por factores específicos de cada paciente que involucran la masa muscular y el metabolismo de las proteínas (Delanaye et al., 2017 ;Huidobro E. et al., 2018). Debido a esto se han sugerido nuevos biomarcadores para el diagnóstico de las patologías renales, en especial para LRA (Seijas et al., 2014) (Ostermann et al., 2020 ;Zou et al., 2022) y ERC (Munguía-Miranda & Ramón Paniagua-Sierra, 2017 ;Lopez-Giacoman, 2015 ;Lousa et al., 2021 ;Tonelli, 2019) con el objetivo de identificar oportunamente a pacientes con estas patologías y para intervenir de manera eficaz para un pronóstico más favorable. La tasa de excreción fraccional de electrolitos

(EFX) ha sido utilizada para investigar la relación entre los cambios bioquímicos de la sangre y la orina en pacientes con enfermedad renal, trastornos tubulares y de los electrolitos (Hsiao et al., 2020), ya que el riñón juega un papel crucial en la regulación de los electrolitos y la homeostasis ácido-base (Dhondup & Qian, 2017) (Figura 1). El riñón modula la tasa de excreción de electrolitos según los aportes en la dieta y la producción endógena, por lo que no hay cifras normales fijas, dependiendo de la situación clínica y bioquímica sanguínea del paciente y, aunque existen rangos habituales, los datos deben interpretarse en el contexto de la respuesta renal esperada para la situación clínica (Kamel & Halperin, 2021). De tal forma que cifras consideradas como normales pueden no serlo al relacionarlas con su concentración plasmática, por lo que se debe calcular los cocientes urinarios, la excreción fraccional, o los índices de excreción (Gómez & Manso, 2014). Estudios anteriores han identificado que el aumento de las excreciones fraccionales de electrolitos pueden ser un signo de una disminución en la tasa de filtración glomerular, incluso antes de una elevación en la creatinina sérica (Hsiao et al., 2020). Asimismo, se ha reportado en la literatura que en la nefropatía crónica existe un progresivo incremento en la excreción fraccional de los electrolitos a medida que se reduce el filtrado glomerular (Musso et al., 2012). El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios en donde se han evaluado las excreciones fraccionales de sodio (EFNa), potasio (EFK) y magnesio (EFMg) en el diagnóstico y abordaje de patologías renales.

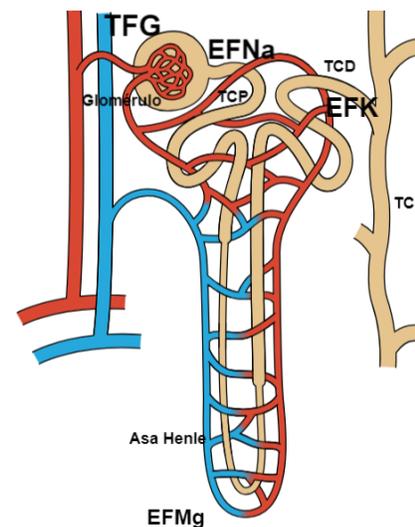


Figura 1. Representación gráfica del sitio anatómico principales del manejo de solutos. TFG: tasa de filtración glomerular; EFNa: excreción fraccional de sodio, EFK: excreción fraccional de potasio, EFMg: excreción fraccional de magnesio; TCP: túbulo contorneado proximal; TCD: túbulo contorneado distal; TC: túbulo colector. *Fuente propia.*

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda y revisión de la literatura referente a las excreciones fraccionales de magnesio, sodio y potasio como biomarcadores en patologías renales, con énfasis en LRA y ERC.

Crterios de inclusión y exclusión y en la búsqueda

La revisión de la literatura se realizó en múltiples bases de datos: Scopus, Science Direct, EBSCO, PubMed, Web of science y EMBASE. Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda fueron: [(fractional excretion of magnesium, fractional excretion of sodium, fractional excretion of potassium) AND (kidney disease) OR (renal disease) OR (renal pathology)]. La búsqueda literaria se limitó a estudios en humanos y con la restricción de idiomas a inglés y español.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Excreción fraccional de sodio como biomarcador en patologías renales

La EFNa es una medida indirecta de la proporción de sodio y agua que es reabsorbido por la nefrona a partir del ultrafiltrado, lo que le confiere gran utilidad para el diagnóstico diferencial de LRA renal y LRA prerrenal (Gotfried et al., 2012 ; Bhargava et al., 2002) o para identificar si una lesión renal aguda es transitoria o persistente (Schrier et al., 2004), ya que se ha observado que, en situaciones de depleción de volumen sin daño tubular, la reabsorción de sodio aumenta para tratar de normalizar la volemia; mientras que en el contexto de una lesión tubular esto no sucederá, por lo tanto, la EFNa estaría elevada (Ostermann et al., 2012). Por otro lado, se ha identificado que cuando existe deterioro renal, la nefrona no es capaz de aumentar su absorción de sodio desde la nefrona distal proporcionalmente a un aumento en la liberación de sodio desde la nefrona proximal (Choi et al., 2013 ;Bitew et al., 2009).

Las mediciones de la EFNa se validaron y estudiaron por primera vez en pacientes con una marcada reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) y oliguria (Ramos et al., 2020). Las dos causas principales de LRA que ocurren en el hospital son la enfermedad prerrenal y la necrosis tubular aguda (ATN) y la EFNa pudiera permitir un correcto diagnóstico entre una y otra, mejorar el manejo de la enfermedad y por lo tanto un mejor pronóstico (Makris & Spanou, 2016). Debido a que en pacientes que consumen diuréticos los valores de la EFNa puede verse alterada.

Adicionalmente, se ha propuesto la evaluación de la excreción fraccional de urea (EFUrea) para diferenciar la LRA prerrenal de la necrosis tubular aguda (NTA) (El-Khoury et al., 2021). Por esta razón varios estudios evalúan ambas variables para mayor utilidad y precisión. Por ejemplo, Ramos y colaboradores identificaron que la EFNa y la EFUrea mostraron ser índices bioquímicos aceptables y útiles para el diagnóstico diferencial de LRA en una población de adultos mayores dentro del espectro clínico de la atención primaria de salud, y sugirieron combinar microscopía de orina con la EFNa en futuros estudios (Ramos et al., 2020). Confirmando estos resultados Vanmassenhove y colaboradores encontraron que una combinación de una EFNa elevada y una EFUrea baja se asocia con LRA persistente, mientras que una EFNa y EFUrea elevadas combinadas es un fuerte predictor de LRA transitoria (Vanmassenhove et al., 2013), y Lima y Macedo concluían que la evaluación combinada de la EFNa y EFUrea pueden facilitar el diagnóstico diferencial de LRA para reconocer la reversibilidad del daño (Lima & Macedo, 2018). Por su parte, Yassin y colaboradores, identificaron que la EFNa había tenido mejor desempeño que la EFUrea para diferenciar la LRA transitoria de la LRA persistente tanto en población general como en un subgrupo de pacientes que habían recibido diuréticos, reafirmando su utilidad para diferenciar la temporalidad de la LRA (Yassin et al., 2013) y en otro estudio donde se examinaron ambas variables, la EFUrea mostró mayor sensibilidad y especificidad que la EFNa, no sólo en la diferenciación de LRA prerrenal en pacientes críticamente enfermos, si no también sus valores no se vieron afectados por el uso de diuréticos como sucedió con la EFNa en el mismo grupo de pacientes (Yassin et al., 2013). En contradicción con estos resultados Darmon y colaboradores identificaron en una población de 203 pacientes que la EFUrea puede ser de poca ayuda para distinguir la LRA transitoria de la LRA persistente en pacientes críticos incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos y que se necesitan estudios adicionales para evaluar marcadores alternativos o estrategias para diferenciar la LRA transitoria de la persistente (Darmon et al., 2011). Resulta complicado hablar de resultados concluyentes respecto a la utilidad de la EFNa para el diagnóstico diferencial de LRA, y como algunos autores argumentan que, en última instancia, la verdadera etiología sería corroborada por el tiempo y la respuesta a la terapia y, por lo tanto, la evaluación de LRA requiere una exploración clínica cuidadosa y el estándar de oro aún queda en juicio (Pahwa & Sperati, 2016 ;Diskin et al., 2010).

Respecto a la ERC existe poca evidencia en cuanto a la utilidad de la EFNa. El único estudio que podemos resaltar es el realizado por Milhomem dos Santos y colaboradores en

una población afrodescendiente en Brasil, donde la excreción fraccional de sodio fue la única variable que se correlacionó positivamente con la TFG, indicando que niveles altos pueden contribuir a escenarios de hiperfiltración y posibles consecuencias negativas futuras, sugiriendo que la medición de la EFNa se incorpore como medida preventiva de ERC y enfermedades cardiovasculares en poblaciones con características clínicas de riesgo (Santos et al., 2018). En conclusión, los estudios más recientes sugieren a la EFNa como un biomarcador prometedor en patologías renales basado en su fisiología y que puede usarse con conocimiento siempre que se reconozcan sus limitaciones entre las que se destacan que la EFNa depende de la TFG y la ingesta de sodio, y la función tubular no puede evaluarse sin poseer un

conocimiento adecuado de todos los factores (Seethapathy & Fenves, 2022).

También es importante mencionar que no se puede dar un rango normal o valor de corte único para la EFNa y hacerlo es una aplicación incorrecta de esta ecuación (Schreuder et al., 2017) y, por lo tanto, su medición debe interpretarse en un contexto clínico específico, donde se tomen en cuenta más datos de laboratorio para que realmente tenga utilidad en el tratamiento y manejo del paciente. En la Tabla 1 se muestran los principales estudios de la EFNa como biomarcador en patologías renales.

Tabla 1. Principales estudios de la EFNa como biomarcador en patologías renales.

Autor y año	Objetivo	Conclusiones
Ramos et al., 2020	Evaluar la exactitud diagnóstica de la EFNa y la EFUr en el espectro clínico real en una población de adultos mayores.	La EFNa y la EFUrea mostraron ser índices bioquímicos aceptables y útiles para el diagnóstico diferencial de LRA en una población de adultos mayores dentro del espectro clínico de la atención primaria de salud.
Vanmassenhove et al., 2013	Investigar la excreción fraccional de sodio (EFNa), urea (EFUrea) y NGAL (FENGAL) asociada con una filtración glomerular baja y su valor predictivo para discriminar la IRA séptica transitoria de la intrínseca.	La combinación de una EFNa elevada y una EFUrea baja se asocia con LRA persistente, mientras que una EFNa y EFUrea elevadas combinadas es un fuerte predictor de LRA transitoria
Yassin et al., 2013	Comparar entre EFNa y EFurea para diferenciar la azotemia renal de la prerrenal que complica el shock circulatorio y el efecto de los diuréticos en su manejo.	La EFNa tuvo mejor desempeño que la EFUrea para diferenciar la LRA transitoria de la LRA persistente tanto en población general como en un subgrupo de pacientes que habían recibido diuréticos.
Santos et al., 2018	Evaluar la asociación entre la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la excreción fraccional de sodio (EFNa) en población brasileña de ascendencia africana.	Niveles altos de EFNa pueden contribuir a escenarios de hiperfiltración y posibles consecuencias negativas futuras, sugiriendo que la medición de la EFNa se incorpore como medida preventiva de ERC y enfermedades cardiovasculares en poblaciones con características clínicas de riesgo.

Excreción fraccional de magnesio como biomarcador en patologías renales

El magnesio (Mg^{+}) es un catión importante que desempeña un papel crucial en múltiples procesos. Los riñones son elementales en el mantenimiento de las concentraciones de Mg^{+} (Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012). En las disfunciones renales, la capacidad de los riñones para regular adecuadamente los niveles de Mg^{+} se ve alterada, por lo tanto, se recomienda medir Mg^{+} con más frecuencia cuando hay riesgo o se presenta alguna patología renal (Van De Wal-Visscher et al., 2018).

La excreción fraccional de magnesio (EFMg) ha sido un indicador utilizado en varios estudios y se ha relacionado con enfermedades o trastornos renales, porque se considera un índice sensible para la detección de anomalías tempranas de la estructura y función tubular (Antonio, Méndez y Espinoza 2014). La función renal mejorada y la perfusión después de la recuperación de una lesión renal ha sido asociada con un aumento de la TFG y una disminución del EFMg (Antonio et al., 2014).

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal en etapa terminal (ERT), pueden ocurrir cambios en la homeostasis del Mg^{+} (Van De Wal-Visscher et al., 2018), por lo que la EFMg pudiera ser un indicador útil en esta patología y por este se han evaluado las diferencias en la relación entre los electrolitos en la orina y las excreciones fraccionales de electrolitos asociados a las diferentes etapas de la ERC y sus resultados arrojaron que la EFMg podría ser un predictor potencial de la progresión de la ERC (Hsiao et al., 2020). En otro estudio en el que se evaluó a la EFMg con parámetros de función renal como la tasa de filtración glomerular (TFG), el flujo plasmático renal efectivo (FPRE), cistatina C y albuminuria encontraron una asociación altamente significativa entre los parámetros funcionales renales y la EFMg, resaltando la importancia de esta medición en la práctica clínica (Radmila Žeravica, Branislava Ilinčić, Velibor Čabarkapa, Isidora Radosavkić, Jelena Samac, Katarina Nikoletić, 2018). Un estudio más en niños tuvo como objetivo evaluar los niveles de magnesio sérico y urinario en niños con enfermedad renal crónica en estadios 1-3, encontrando como resultado que en la etapa 3 la EFMg fue más alta que el grupo control sugiriendo la evaluación periódica de este marcador en esta etapa para investigar las anomalías del magnesio y evaluar los resultados clínicos (Yilmaz et al., 2021). En 2011, Gheissari y colaboradores también evaluaron la EFMg como indicador de disfunción tubular, y concluyeron que, dado que la EFMg puede reflejar la función tubular tanto para la capacidad de los túbulos de reabsorción del magnesio filtrado como para retener el

magnesio intracelular, la EFMg puede usarse como marcador para detectar etapas tempranas de lesión renal crónica, sin embargo, se necesitan más estudios con mayor número de casos para evaluar la sensibilidad de esta prueba. (Gheissari et al., 2011). Asimismo, es bien sabido que la excreción renal de magnesio tiene gran capacidad de adaptación y que el deterioro de la función renal se ha identificado como prerrequisito frecuente para el desarrollo de hipermagnesemia, sin embargo, en la ERC moderada, el aumento de la excreción fraccional de magnesio compensa la pérdida de la función renal, de forma que los niveles séricos se mantienen dentro de la normalidad, por lo que la EFMg parecería mejor indicador que el Mg^{+} sérico (Cunningham et al., 2012 ;Francisco & Rodríguez, 2013). Cuando se habla de la ERC y el Mg^{+} aún quedan muchas preguntas sin respuesta, pero existen varios mecanismos fisiológicos de este ión que lo convierte en un objetivo interesante para esta patología en la que suele presentarse disfunción tubular o fibrosis intersticial, ambas relacionadas con la alteración de la reabsorción tubular de magnesio (Mazzaferro et al., 2021 ;Ter Braake et al., 2022). Cada vez existe más evidencia de lo relevante que es el Mg^{+} en la progresión de la ERC, y aunque en etapas avanzadas de esta enfermedad los pacientes deberían presentar niveles elevados de magnesio sérico, estudios recientes han señalado otros mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo que conducen a la aparición de hipomagnesemia y por lo tanto, son necesarios más estudios para validar y unificar estos hallazgos que podrían ser útiles para desarrollar un mejor, más adecuado y personalizado manejo de los pacientes con ERC (Ileana Peride, Mirela Tiglis, Tiberiu Paul Neagu, Andrei Niculae, 2022).

Dentro de las patologías renales no solo se ha relacionado la EFMg con la ERC, al existir evidencia donde la EFMg se correlaciona directamente con varias histologías renales, por ejemplo, Rumana y colaboradores evaluaron la relación de la EFMg en niños con síndrome nefrótico concluyendo que la EFMg aparece como una prueba válida y estadísticamente significativa capaz de ayudar a implementar un tratamiento apropiado y temprano principalmente cuando no se puede realizar una biopsia (Rumana et al., 2014). Por su parte, Ozcelik y colaboradores, evaluaron el poder diagnóstico de las excreciones fraccionales de magnesio, sodio y potasio como marcadores de daño tubular renal en pacientes normotensos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con respecto a la microalbuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), y sus resultados apuntaron a la EFMg como un marcador bioquímico candidato con valor diagnóstico y pronóstico para el daño tubular renal predicho por microalbuminuria (Ozcelik et al., 2020). Asimismo, Antonio

y colaboradores evaluaron la posible relación existente entre variables clínicas, la EFMg y el estado del túbulo-intersticio, en pacientes con proteinuria nefrótica e identificaron que la fibrosis intersticial se relaciona con la excreción fraccional de magnesio y con la tasa de filtración glomerular en pacientes con proteinuria nefrótica convirtiéndolo en un marcador no invasivo de daño túbulo-intersticial temprano, barato y

asequible (Antonio et al., 2014). De la evidencia que se tiene en la actualidad podemos concluir que la medición de la EFMg tiene utilidad en la ERC y para identificar daño tubular. En la Tabla 2 se muestran los principales estudios de la EFNa como biomarcador en patologías renales.

Tabla 2. Principales estudios de la EFMg como biomarcador en patologías renales.

Autor y año	Objetivo	Conclusiones
Yilmaz et al., 2021	Evaluar los niveles de magnesio sérico y urinario en niños con enfermedad renal crónica en estadios 1-3.	En la etapa 3, la EFMg fue más alta que el grupo control sugiriendo la evaluación periódica de este marcador en esta etapa para investigar las anomalías del magnesio y evaluar los resultados clínicos.
Gheissari et al., 2011	Evaluar los hallazgos clínicos y bioquímicos en niños con antecedentes de NTA isquémica clínicamente recuperada, para detectar los pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.	La EFMg puede usarse como marcador para detectar etapas tempranas de lesión renal crónica, sin embargo, se necesitan más estudios con mayor número de casos para evaluar la sensibilidad de esta prueba.
Rumana et al., 2014	Evaluar la relación de la EFMg con el patrón histológico en síndrome nefrótico en niños entre 1 y 12 años.	La EFMg aparece como una prueba válida y estadísticamente significativa capaz de ayudar a implementar un tratamiento apropiado y temprano principalmente cuando no se puede realizar una biopsia.
Antonio et al., 2014	Identificar la posible relación entre algunas variables clínicas, la excreción fraccional de magnesio y el estado tubulointersticial en pacientes con proteinuria nefrótica atendidos en el Instituto Nacional de Nefrología de abril de 2012 a junio de 2013	La fibrosis intersticial se relaciona con la excreción fraccional de magnesio y con la tasa de filtración glomerular en pacientes con proteinuria nefrótica convirtiéndolo en un marcador no invasivo de daño túbulo-intersticial temprano, barato y asequible.
Ozcelik et al., 2020	Evaluar el poder diagnóstico de las excreciones fraccionales de magnesio, sodio y potasio como marcadores de daño tubular renal en pacientes normotensos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con respecto a la microalbuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).	La EFMg promete ser un marcador bioquímico candidato con valor diagnóstico y pronóstico para el daño tubular renal predicho por microalbuminuria.
Hsiao et al., 2020	Inspeccionar las diferencias en la relación entre los electrolitos en orina y las excreciones fraccionales de electrolitos (FEX) asociados con las diferentes etapas de la ERC.	La EFMg podría ser un predictor potencial de la progresión de la ERC.

Excreción fraccional de potasio como biomarcador en patologías renales

El riñón es el principal responsable de mantener el contenido total de potasio (K^+) en el cuerpo y el 90% del potasio filtrado se reabsorbe a lo largo del túbulo proximal y el asa ascendente de Henle, independientemente de la ingesta de potasio (Zacchia et al., 2016). Existe evidencia que indica que los trastornos del potasio son comunes en pacientes con enfermedad renal, particularmente en aquellos con trastornos tubulares y con baja tasa de filtración glomerular (Clase et al., 2020) (Figura 1).

Respecto a la excreción fraccional de potasio (EFK) existe poca evidencia en la actualidad sobre su utilidad como biomarcador en patologías renales. En estudios anteriores ha sido relacionada con la gravedad y duración de la lesión renal posiblemente como resultado de la disminución de la tasa de filtración glomerular y la activación de la aldosterona en un intento de mantener la homeostasis del K^+ (Maciel et al., 2014). Una de las principales limitaciones para interpretar la EFK es que los valores que pudieran considerarse como normales no están bien establecidos, ya que han sido utilizados en su mayoría para pacientes con hiperpotasemia o hipopotasemia para el diagnóstico diferencial de los desequilibrios de potasio (Elisaf et al., 1997).

En la ERC se ha identificado que las elevaciones adaptativas en la excreción renal y gastrointestinal de K^+ ayudan a prevenir la hiperpotasemia en pacientes con ERC siempre que la TFG permanezca > 15 a 20 ml/min. Cuando ésta descende, la homeostasis del K^+ se altera significativamente y en la práctica clínica, la hiperpotasemia suele ser el resultado de una combinación de factores referentes a la disfunción renal (Palmer et al., 2020). En un estudio realizado por Ueda y colaboradores los resultados indicaron que la excreción urinaria de potasio disminuyó gradualmente con el empeoramiento de la ERC y con la reducción en la función renal. Además, los valores de la EFK aumentaron de acuerdo a la progresión de la ERC y el aclaramiento de creatinina y los valores de la EFK se correlacionaron negativamente (Ueda et al., 2016). Aunque los nefrólogos han valorado ampliamente las consecuencias de las alteraciones en los niveles de potasio en la ERC y se enfatiza la alta mortalidad asociada con niveles altos y bajos de potasio que son característicos de los pacientes con ERC, no se han podido asociar de forma independiente y significativa con ninguna de las variables estudiadas de evolución clínica desfavorable (Caravaca-Fontán et al., 2019).

En otro estudio evaluaron el comportamiento de la EFK en el curso de la LRA en pacientes en estado crítico y los resultados indicaron que ésta fue significativamente mayor en la lesión renal aguda persistente en comparación con la

lesión renal aguda transitoria sugiriendo ser una herramienta muy precisa para predecir la lesión renal aguda persistente, principalmente en pacientes críticamente enfermos (Maciel et al., 2014). Se ha sugerido el uso de la EFK como parámetro confiable para el monitoreo de LRA, debido a que, en el curso temprano de la disminución de la TFG, aumenta la EFK porque hay un aumento en la secreción tubular de K^+ que es paralelo a una disminución de la filtración de K^+ en los glomérulos. Este fenómeno pospone el aumento del K^+ sérico (K_s) así como la disminución de la excreción de K^+ durante el desarrollo de la LRA. Tanto la EFK como la excreción urinaria de K^+ se han propuesto como parámetros útiles en la monitorización de la función renal (Maciel et al., 2022).

Aunque la EFK requiere de mayor evidencia, la excreción urinaria de potasio (K_u) ha sido de interés en múltiples estudios y se ha reconocido su utilidad en el diagnóstico diferencial tanto de la hipopotasemia como de la hiperpotasemia (Elisaf & Siamopoulos, 1995). En un estudio realizado por Smyth y colaboradores en donde evaluaron la asociación entre la excreción urinaria de potasio y los resultados renales, sus resultados concluyeron que la excreción urinaria de potasio predijo resultados renales clínicamente importantes (Smyth et al., 2014). Por su parte, Kumar y colaboradores evaluaron la asociación entre la excreción urinaria de potasio (K_u) y su capacidad para predecir LRA en pacientes de UCI, concluyendo que la (K_u) se correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina ($CrCl$), que puede considerarse como el marcador accesible más simple para predecir LRA en las UCI (Kumar et al., 2021). Otro estudio analizó estas mismas variables examinando si la excreción urinaria de potasio está relacionada con el aclaramiento de creatinina ($CrCl$) calculándolo simultáneamente y evaluando si puede predecir LRA en los pacientes en estado crítico, concluyendo que la excreción urinaria de potasio se correlaciona con $CrCl$ y predice LRA en pacientes críticos sin exposición reciente a furosemida (Burns & Ho, 2018).

Para la medición de potasio urinario se sugiere recolectar la orina de 24 horas, pero al no ser siempre factible de realizarse y por lo tanto el valor pudiera ser menos preciso, se ha sugerido a la excreción fraccional de potasio (EFK) como una herramienta diagnóstica (Elisaf & Siamopoulos, 1995). En la Tabla 3 se muestran los principales estudios de la EFK como biomarcador en patologías renales.

Tabla 3. Principales estudios de la EFK como biomarcador en patologías renales.

Autor y año	Objetivo	Conclusiones
Maciel et al., 2014	Evaluar el comportamiento de la excreción fraccional de potasio durante la evolución de la lesión renal aguda en pacientes críticos.	La EFK se relacionó con la gravedad y duración de la lesión renal posiblemente como resultado de la disminución de la tasa de filtración glomerular y la activación de la aldosterona en un intento de mantener la homeostasis del K ⁺ .
Smyth et al., 2014	Examinar la asociación entre la excreción urinaria de potasio y los resultados renales.	La excreción urinaria de potasio urinario predice la proteinuria, gravedad en pacientes con TFG < 45 ml/min 1.73m ² . FEK se asocia a protección renal por regulación del sistema caliceína-cinina.
Ueda et al., 2016	Comparar el grado de excreción urinaria de potasio entre las etapas de la ERC y aclarar la relación entre la excreción urinaria de potasio y los parámetros clínicos en pacientes con ERC.	La excreción urinaria de potasio disminuyó gradualmente con el empeoramiento de la ERC y con la reducción en la función renal. Además, los valores de la EFK tendieron a aumentar de acuerdo a la progresión de la ERC y el aclaramiento de creatinina y los valores de la EFK se correlacionaron significativa y negativamente.

CONCLUSIÓN

Para interpretar las excreciones fraccionales de electrolitos en el contexto renal no podemos generalizarlas y tenemos que abordarlas de manera individual. De acuerdo a la literatura revisada, la EFNa parece tener un papel más importante en la LRA para diferenciar el origen prerrenal o renal de esta patología. La EFMg tiene utilidad para predecir la progresión en ERC y para identificar daño tubular. Por su parte, la EFK requiere de mayor evidencia para reconocer su utilidad y en su lugar es la excreción urinaria de potasio de la que más se ha investigado y que se ha visto tiene asociación con la predicción de resultados clínicos en pacientes críticos con LRA. Al ser pruebas sencillas de realizar, donde sólo es necesario una muestra de orina aislada y otra simultánea de sangre, las convierte en herramientas que, interpretadas en el contexto clínico y bioquímico del paciente, pudieran dar información valiosa y clave para un mejor pronóstico de los pacientes renales.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en igual medida en la búsqueda de la información, su análisis y revisión, corroborando la pertinencia de los artículos elegidos y una adecuada redacción.

Conflictos de interés

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antonio, R., Méndez, B., & Espinoza, G. H. (2014). *Fracción de excreción de magnesio y estado del túbulo intersticio en pacientes nefróticos* *Fractional excretion of magnesium and status of tubulointerstitium in nephrotic patients*. 53(4), 363–372.
- Bhargava, S., Jain, A., & Gupta, V. (2002). Fractional excretion of sodium - A simple test for the differential diagnosis of acute renal failure [2]. *Clinical Nephrology*, 58(1), 79–80. <https://doi.org/10.5414/cnp58079>
- Bitew, S., Imbriano, L., Miyawaki, N., Fishbane, S., & Maesaka, J. K. (2009). More on renal salt wasting without cerebral disease: Response to saline infusion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(2), 309–315. <https://doi.org/10.2215/CJN.02740608>
- Burns, A. R., & Ho, K. M. (2018). Urinary potassium excretion and its association with acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal of Critical Care*, 46, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2018.04.009>
- Caravaca-Fontán, F., Valladares, J., Díaz-Campillejo, R., Barroso, S., Luna, E., & Caravaca, F. (2019). Association of hyperkalemia with clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. *Nefrología*, 39(5), 513–522. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.10.001>

- Chawla, L. S., & Kimmel, P. L. (2012). Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome. *Kidney International*, *82*(5), 516–524. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.208>
- Choi, J. W., Park, J. S., Koo, T. Y., Lee, C. H., Kang, C. M., & Kim, G. H. (2013). Fractional excretion of uric acid as a predictor for saline responsiveness in long-term kidney transplant patients. *Kidney and Blood Pressure Research*, *35*(6), 627–633. <https://doi.org/10.1159/000341124>
- Clase, C. M., Carrero, J. J., Ellison, D. H., Grams, M. E., Hemmelgarn, B. R., Jardine, M. J., Kovesdy, C. P., Kline, G. A., Lindner, G., Obrador, G. T., Palmer, B. F., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayr, W. C., Pecoits-Filho, R., Ashuntantang, G. E., Bakker, S. J. L., Bakris, G. L., Bhandari, S., ... Wingo, C. S. (2020). Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *97*(1), 42–61. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>
- Cunningham, J., Rodríguez, M., & Messa, P. (2012). Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *CKJ: Clinical Kidney Journal*, *5*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr166>
- Darmon, M., Vincent, F., Dellamonica, J., Schortgen, F., Gonzalez, F., Das, V., Zeni, F., Brochard, L., Bernardin, G., Cohen, Y., & Schlemmer, B. (2011). Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter cohort study. *Critical Care*, *15*(4), R178. <https://doi.org/10.1186/cc10327>
- Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum Creatinine: Not so Simple! *Nephron*, *136*(4), 302–308. <https://doi.org/10.1159/000469669>
- Dhondup, T., & Qian, Q. (2017). Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purification*, *43*(1–3), 179–188. <https://doi.org/10.1159/000452725>
- Diskin, C. J., Stokes, T. J., Dansby, L. M., Radcliff, L., & Carter, T. B. (2010). Toward the optimal clinical use of the fraction excretion of solutes in oliguric azotemia. *Renal Failure*, *32*(10), 1245–1254. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.517353>
- Ebert, N., & Schaeffner, E. (2018). New biomarkers for estimating glomerular filtration rate. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, *3*, 75–75. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.08.07>
- Elisaf, M., Panteli, K., Theodorou, J., & Siamopoulos, K. C. (1997). Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnesium Research*, *10*(4), 315–320.
- Elisaf, M., & Siamopoulos, K. C. (1995). *Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia*. 211–212.
- Francisco, Á. L. M. De, & Rodríguez, M. (2013). *Magnesium - its role in CKD*. 389–399. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Feb.11840>
- García-Montemayor, V., de Mier, M. V. P. R., Peregrín, C. M., & Martín-Malo, R. O. L. y. A. (2019). Kidney diseases. Concept, classification, etiopathogenesis, kidney syndromes and diagnostic strategy. *Medicine (Spain)*, *12*(79), 4651–4661. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.019>
- Gheissari, A., Andalib, A., Labibzadeh, N., Modarresi, M., Azhir, A., & Merrikhi, A. (2011). Fractional excretion of magnesium (FEMg), a marker for tubular dysfunction in children with clinically recovered ischemic acute tubular necrosis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, *22*(3), 476–481.
- Gómez, R. G., & Manso, G. M. (2014). Electrolitos urinarios. *Anales de Pediatría Continuada*, *12*(3), 133–136. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(14\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(14)70181-7)
- Gotfried, J., Wiesen, J., Raina, R., & Nally, J. V. (2012). Finding the cause of acute kidney injury: Which index of fractional excretion is better? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *79*(2), 121–126. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11030>
- Hsiao, P. J., Liao, C. Y., Kao, Y. H., Chan, J. S., Lin, Y. F., Chuu, C. P., & Chen, J. S. (2020). Comparison of fractional excretion of electrolytes in patients at different stages of chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Medicine (United States)*, *99*(2). <https://doi.org/10.1097/MD.000000000018709>
- Huidobro E., J. P., Tagle, R., & Guzmán, A. M. (2018). Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Revista Médica de Chile*, *146*(3), 344–350. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
- Ileana Peride, Mirela Tiglis, Tiberiu Paul Neagu, Andrei Niculae, I. A. C. (2022). *Magnesium — A More Important Role in CKD – MBD than We Thought*. 1–18.
- Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *CKJ: Clinical Kidney Journal*, *5*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr163>

- Kamel, K. S., & Halperin, M. L. (2021). Use of Urine Electrolytes and Urine Osmolality in the Clinical Diagnosis of Fluid, Electrolytes, and Acid-Base Disorders. *Kidney International Reports*, 6(5), 1211–1224. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.02.003>
- Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- Kumar, N. S., Kumar, G. N., Misra, K. C., Rao, M., Chitithoti, S., & Prakash, S. Y. (2021). Association between urinary potassium excretion and acute kidney injury in critically ill patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25(7), 768–772. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23914>
- Levey, A. S., & Inker, L. A. (2016). GFR as the ‘gold Standard’: Estimated, Measured, and True. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(1), 9–12. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.014>
- Lima, C., & Macedo, E. (2018). Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. *Disease Markers*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4907024>
- Lopez-Giacoman, S. (2015). Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 57. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>
- Lousa, I., Reis, F., Beirão, I., Alves, R., Belo, L., & Santos-Silva, A. (2021). New potential biomarkers for chronic kidney disease management — A review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–37. <https://doi.org/10.3390/ijms22010043>
- Maciel, A. T., Park, M., & Macedo, E. (2014). Fração de excreção de potássio na evolução da lesão renal aguda em pacientes graves: um potencial marcador a ser monitorizado? *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(2), 143–147. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140021>
- Maciel, A. T., Vitorio, D., & Osawa, E. A. (2022). Urine biochemistry assessment in the sequential evaluation of renal function: Time to think outside the box. *Frontiers in Medicine*, 9(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.912877>
- Makris, K., & Spanou, L. (2016). Lesion Renal Aguda Otro. *Clinical Biochemist Reviews*, 37(2), 85–98.
- Mazzaferro, S., de Martini, N., Cannata-Andía, J., Cozzolino, M., Messa, P., Rotondi, S., Tartaglione, L., & Pasquali, M. (2021). Focus on the possible role of dietary sodium, potassium, phosphate, magnesium, and calcium on ckd progression. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1–11. <https://doi.org/10.3390/jcm10050958>
- Munguía-Miranda, C., & Ramón Paniagua-Sierra, J. (2017). Biomarcadores en enfermedad renal crónica*. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro*, 55, 143–150.
- Musso, C. G., Antonio, J., Gregori, A., & Musso, C. G. (2012). and Acid Base in the Elderly. *Int Urol Nephrol.*, 44(5), 155–156. <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0230-0>
- Ostermann, M., Philips, B. J., & Forni, L. G. (2012). Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Critical Care*, 16(5). <https://doi.org/10.1186/cc11380>
- Ostermann, M., Zarbock, A., Goldstein, S., Kashani, K., Macedo, E., Murugan, R., Bell, M., Forni, L., Guzzi, L., Joannidis, M., Kane-Gill, S. L., Legrand, M., Mehta, R., Murray, P. T., Pickkers, P., Plebani, M., Prowle, J., Ricci, Z., Rimmelé, T., ... Ronco, C. (2020). Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*, 3(10), e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
- Ozcelik, F., Kactas, S., Pence, H. H., Kurcenli, S., Sertoglu, E., Toy, B. E., Kutukcu, A., Demirtunc, R., & Kayatas, K. (2020). Fractional excretion of magnesium as an early indicator of renal tubular damage in normotensive diabetic nephropathy. *Turkish Journal of Biochemistry*, 45(5), 543–551. <https://doi.org/10.1515/TJB-2019-0232>
- Pahwa, A. K., & Sperati, C. J. (2016). Urinary fractional excretion indices in the evaluation of acute kidney injury. *Journal of Hospital Medicine*, 11(1), 77–80. <https://doi.org/10.1002/jhm.2501>
- Palmer, B. F., Colbert, G., & Clegg, D. J. (2020). Potassium Homeostasis, Chronic Kidney Disease, and the Plant-Enriched Diets. *Kidney360*, 1(1), 65–71. <https://doi.org/10.34067/kid.0000222019>
- Pickkers, P., Darmon, M., Hoste, E., Joannidis, M., Legrand, M., Ostermann, M., Prowle, J. R., Schneider, A., & Schetz, M. (2021). Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Medicine*, 47(8), 835–850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
- Radmila Žeravica, Branislava Ilinčić, Velibor Čabarkapa, Isidora Radosavkić, Jelena Samac, Katarina Nikoletić, Z. S. (2018). Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in

- nondiabetic chronic kidney disease. *Magnes Res*, 2(1; 31), 49–57. <https://doi.org/10.1684/mrh.2018.0437>
- Ramos, M. I., Lopez, L. E., & Mazzucco, M. D. (2020). Evaluación De La Excreción Fraccional De Sodio Y De La Excreción Fraccional De Urea En La Capacidad De Diferenciación De Los Tipos De Injuria Renal Aguda En Adultos Mayores. *Bioinforma Digita*, 1–11.
- Rumana, J., Hanif, M., Muinuddin, G., & Maruf-Ul-Quader, M. (2014). Correlation of fractional excretion of magnesium with steroid responsiveness in children with nephrotic syndrome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 25(4), 830–836. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.135173>
- Santos, E. M. Dos, Brito, D. J. de A., França, A. K. da C. T., Lages, J. S., Santos, A. M. Dos, & Salgado Filho, N. (2018). Association between estimated glomerular filtration rate and sodium excretion in urine of African descendants in Brazil: a population-based study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 40(3), 248–255. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3864>
- Schreuder, M. F., Bökenkamp, A., & Van Wijk, J. A. E. (2017). Interpretation of the Fractional Excretion of Sodium in the Absence of Acute Kidney Injury: A Cross-Sectional Study. *Nephron*, 136(3), 221–225. <https://doi.org/10.1159/000468547>
- Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., & Mitra, A. (2004). Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 114(1), 5–14. <https://doi.org/10.1172/JCI200422353>
- Seethapathy, H., & Fenves, A. Z. (2022). Fractional Excretion of Sodium (FENa) An Imperfect Tool for a Flawed Question. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(6), 777–778. <https://doi.org/10.2215/CJN.04750422>
- Seijas, M., Baccino, C., Nin, N., & Lorente, J. A. (2014). Definición y biomarcadores de daño renal agudo: Nuevas perspectivas. *Medicina Intensiva*, 38(6), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.09.001>
- Smyth, A., Dunkler, D., Gao, P., Teo, K. K., Yusuf, S., O'Donnell, M. J., Mann, J. F. E., & Clase, C. M. (2014). The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney International*, 86(6), 1205–1212. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.214>
- Ter Braake, A. D., Vervloet, M. G., De Baaij, J. H. F., & Hoenderop, J. G. J. (2022). Magnesium to prevent kidney disease-associated vascular calcification: Crystal clear? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(3), 421–429. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa222>
- Tonelli, M. (2019). Parámetros Urinarios en la Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día. *Nefrología al Día*. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.06.00>
- Ueda, Y., Ookawara, S., Ito, K., Miyazawa, H., Kaku, Y., Hoshino, T., Tabei, K., & Morishita, Y. (2016). Changes in urinary potassium excretion in patients with chronic kidney disease. *Kidney Research and Clinical Practice*, 35(2), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2016.02.001>
- Van De Wal-Visscher, E. R., Kooman, J. P., & Van Der Sande, F. M. (2018). Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purification*, 45(1–3), 173–178. <https://doi.org/10.1159/000485212>
- Van Veldhuisen, D. J., Ruilope, L. M., Maisel, A. S., & Damman, K. (2016). Biomarkers of renal injury and function: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *European Heart Journal*, 37(33), 2577c–2585c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv588>
- Vanmassenhove, J., Glorieux, G., Hoste, E., Dhondt, A., Vanholder, R., & Van Biesen, W. (2013). Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Critical Care*, 17(5). <https://doi.org/10.1186/cc13057>
- Yassin, A. R., Sherif, H. M., Mousa, A. Y., & Esmat, A. (2013). Comparison between fractional excretion of sodium and fractional excretion of urea in differentiating prerenal from renal azotemia in circulatory shock. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 1(2), 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejccm.2013.05.001>
- Yilmaz, K., Dursun, I., Dusunsel, R., Gunduz, Z., & Yel, S. (2021). Magnesium levels in children with chronic kidney disease stages 1-. *Revista de Nefrologia, Dialisis y Trasplante*, 41(1), 36–41.
- Zacchia, M., Abategiovanni, M. L., Stratigis, S., & Capasso, G. (2016). Potassium: From Physiology to Clinical Implications. *Kidney Diseases*, 2(2), 72–79. <https://doi.org/10.1159/000446268>
- Zou, C., Wang, C., & Lu, L. (2022). Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Frontiers in Physiology*, 13(August), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.960059>



Factor de crecimiento vascular endotelial en las enfermedades crónico-degenerativas: Revisión de literatura.

Vascular endothelial growth factor in chronic degenerative diseases: Literature review.

De Ávila-González N., Urias-Alvarez J., Arce-Hernández A., Esquivel-Muñoz G., Cepeda-Nieto A. C.*

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

*Autor de correspondencia: Dra. Ana Cecilia Cepeda Nieto.

Correo: anacepeda@uadec.edu.mx

RESUMEN

La vasculogénesis y la angiogénesis son procesos fisiológicos fundamentales durante el desarrollo. Sin embargo, la formación descontrolada de nuevos vasos puede promover varias condiciones patológicas como son el crecimiento tumoral, metástasis, retinopatías, procesos inflamatorios, etc. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la vasculogénesis y angiogénesis. VEGF ha sido objeto de estudio desde hace 25 años y se ha visto implicado cada vez en más procesos patológicos, sobre todo en los de mayor prevalencia en el mundo, como la obesidad, diabetes mellitus, cardiopatías isquémicas, así como la enfermedad renal crónica. En el presente estudio se describe la participación del VEGF en diversas enfermedades y los tratamientos dirigidos a esta vía.

Palabras clave: Angiogénesis, factor de crecimiento vascular endotelial, enfermedades crónicas, terapia génica.

ABSTRACT

Vasculogenesis and angiogenesis are fundamental physiological processes during development. However, the uncontrolled formation of new vessels can promote several pathological conditions such as tumor growth, metastasis, retinopathies, inflammatory processes, etc. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an essential role in vasculogenesis and angiogenesis. VEGF has been subject of study for 25 years and has been increasingly implicated in many pathological processes, especially those with the highest prevalence in the world such as obesity,

diabetes mellitus, ischemic heart diseases, and chronic renal disease, among others. The present study describes the participation of VEGF in various diseases and treatments aimed at this pathway.

Keywords: Angiogenesis, vascular endothelial growth factor, chronic diseases, gene therapy.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión tiene como objetivo describir el papel del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como factor etiológico detonante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, así como los tratamientos recientes anti-VEGF que permiten combatir dichas patologías.

La formación de vasos sanguíneos nuevos (vasculogénesis) y la angiogénesis (crecimiento y remodelación de una red vascular existente en otro más compleja), son procesos fisiológicos fundamentales durante el desarrollo. En el periodo embrionario, la vasculogénesis ocurre por la diferenciación de hemangioblastos a células endoteliales. Después del nacimiento en algunos procesos fisiológicos como la menstruación, el embarazo, cicatrización, etc. se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes (Apte et al., 2019). Sin embargo, la formación descontrolada de nuevos vasos puede promover varias condiciones patológicas como crecimiento tumoral, metástasis, retinopatías, procesos inflamatorios, etc. VEGF juega un papel importante en la vasculogénesis y angiogénesis, y fue identificado hace 25 años (Ferrara & Adamis, 2016). Existen diversos tipos de VEGF, pero el que acapara mayor atención es el VEGF-A por su participación en la angiogénesis en

situaciones de homeostasis y patológicas. VEGF-A participa en la respuesta vasodilatadora de la microvasculatura muscular a la insulina y el ejercicio. Las alteraciones en esta respuesta, como se observa en la obesidad y el envejecimiento, contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina y enfermedades crónicas relacionadas con la edad (Wagenmakers et al., 2016).

El gen VEGF, localizado en el cromosoma 6p21.3 es parte de la familia de genes de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF). VEGF es una familia de glucoproteínas que incluyen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PIGF) (Apte et al., 2019). VEGF-A es el dominante en la angiogénesis y enfermedades por lo que se le llamará simplemente VEGF. Durante el desarrollo, VEGF induce la migración de hemangioblastos hacia las islas sanguíneas y su diferenciación en células endoteliales. Después del nacimiento, promueve la proliferación y migración de las células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular y favorece la supervivencia de las células endoteliales (inhibiendo la apoptosis). En la angiogénesis patológica, el VEGF promueve la movilización de células inflamatorias (macrófagos, granulocitos, etc.) al sitio de la lesión, manteniendo el proceso inflamatorio local e induciendo la síntesis de factores proangiogénicos (Stanca Melincovici et al., 2018).

VEGF se une a los receptores de células tirosina quinasa (VEGFR), incluidos VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 (Figura 1). VEGFR-2 tiene la actividad proangiogénica más fuerte y una actividad tirosina quinasa más alta que VEGFR-1. VEGFR-1 y VEGFR-2 se expresan principalmente en el endotelio vascular pero también hay otras células que pueden expresar este receptor como los macrófagos, células inflamatorias, células tumorales. VEGFR-3 se expresa especialmente en células endoteliales linfáticas (Stanca Melincovici et al., 2018). La expresión de VEGF se potencia en respuesta a la hipoxia, oncogenes activados y diversas citocinas. Induce la proliferación de células endoteliales, promueve la migración celular e inhibe la apoptosis. In vivo, VEGF induce la angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos, desempeñando un papel central en la regulación de la vasculogénesis. El VEGF derivado de células endoteliales es un importante mediador autocrino de la angiogénesis (Neufeld et al., 1999; Seghezzi et al., 1998).

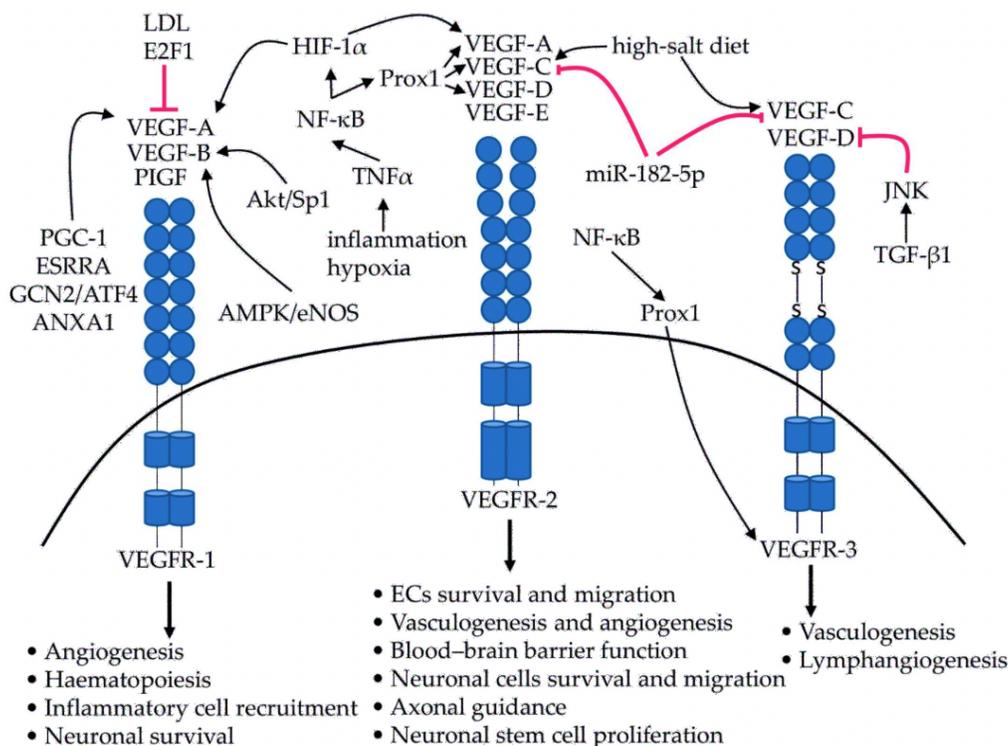


Figura 1. Isoformas del factor de crecimiento VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-D, y PIGF) y sus principales receptores tirosina quinasa (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) (Dabravolski et al., 2002).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de la presente revisión se realizó búsqueda en dos bases bibliográficas: PubMed y Google Académico. En ambos motores de búsqueda se incluyeron palabras clave: VEGF “disease”, “pathologic angiogenesis”. Además, se utilizaron algunos filtros en la búsqueda, tales como artículos publicados en un periodo de 24 años (1998-2022). Se incluyeron todos los artículos relacionados a la temática de la presente revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VEGF participa como agente etiológico detonante para el desarrollo de diversas enfermedades crónico-degenerativas como lo son cáncer, retinopatía diabética, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas.

Se ha observado que la sobreexpresión de VEGF en el cuerpo humano produce una serie de cambios positivos, como la angiogénesis y la restauración de tejido afectado, pero también se han documentado efectos negativos. En cáncer, la sobreexpresión favorece el aporte sanguíneo, por un lado, pero también el crecimiento tumoral. En personas con retinopatía diabética se han encontrado niveles altos de VEGF en suero, lo cual genera un daño más extenso por hipoperfusión e isquemia. En el caso de las enfermedades autoinmunes, los niveles altos en suero de VEGF han sido relacionados con el descontrol de estas patologías, principalmente demostrando relación con las manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad.

El rol de VEGF en las enfermedades renales aún no está bien descrito y continúa en estudio debido a los altos niveles de VEGF en patologías renales. En el aspecto cardiovascular, la sobreexpresión de VEGF está relacionada a un mal pronóstico en patologías como la cardiopatía isquémica, falla cardíaca y la cardiopatía coronaria crónica.

Cáncer y VEGF

La angiogénesis es un proceso fundamental en el desarrollo de un tumor y metástasis. El ARNm de VEGF se sobreexpresa en la mayoría de los tumores humanos y se correlaciona con la invasividad, la densidad vascular, la metástasis, la recurrencia y el pronóstico (Kerbel, 2008). VEGF es estimulado por la expresión de los oncogenes en el cáncer y también por un estado de hipoxia. Se forma nueva vasculatura alrededor del tumor y promueve su crecimiento exponencialmente, sin embargo estos vasos nuevos son anormales y más propensos a romperse por lo que es común que haya hemorragias y mayor presión intersticial, lo cual genera hipoxia y más producción de VEGF (Carmeliet, 2005).

Se ha reportado un rol importante de VEGF en la movilización de células endoteliales progenitoras de la médula ósea a sitios de neovascularización distales. Terapias anti-VEGF/anti-VEGFR han demostrado que pueden inhibir el crecimiento tumoral, por ejemplo, el tratamiento Bevacizumab al usarse en combinación con quimioterapia mejoró la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (Hicklin & Ellis, 2005). Bevacizumab fue aprobado por la FDA de EE. UU. para el cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente en 2004. Estudios clínicos posteriores confirmaron los beneficios de bevacizumab en el cáncer colorrectal y los extendieron a otras neoplasias malignas, incluido el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso, el carcinoma renal carcinoma de células, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino (Ferrara & Adamis, 2016). Hoy en día, medicamentos como Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Tanibirumab y Ramucirumab han sido aprobados para el tratamiento de etapas avanzadas en cáncer metastásico. Sin embargo, la terapia dirigida a VEGF tiene limitaciones, los vasos sanguíneos formados anormalmente y con fugas no permiten que el medicamento entre adecuadamente y los tumores pueden seguir consiguiendo el requerimiento sanguíneo de otros vasos ya existentes (Elebiyo et al., 2022).

Retinopatía diabética y VEGF

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus y es una de las principales causas de visión en el mundo. México se encuentra en el 7° lugar en prevalencia de casos de diabetes (International Diabetes Federation, 2021). Según la Secretaría de Salud, la retinopatía es una complicación presente en el 31.5% de la población con diabetes al año 2022. RD es una enfermedad multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales. Como es el caso de otras enfermedades, el VEGF se encuentra elevado en RD y juega un rol importante en la respuesta al daño tisular causado por la hiperglicemia (Khan et al., 2020). Se han estudiado polimorfismos del gen VEGF (rs3025035, rs3025021 y rs2010963) y su posible asociación con la RD en población mexicana, sin embargo no se han encontrado resultados significativos (Gonzalez-Salinas et al., 2017). Sin embargo, en otras poblaciones no latinoamericanas si se encontró asociación significativa entre estos polimorfismos y RD (Churchill et al., 2008; Errera et al., 2007). Otros polimorfismos del gen VEGF que han sido reportados como factores de riesgo para el desarrollo de la RD, son el polimorfismo VEGF-634 G/C en población polaca y japonesa (Awata et al., 2002; Szaflik et al., 2007), y el

polimorfismo VEGF +936C/T (rs3025039) en población Asiática (Han et al., 2014) y Koreana (KIM et al., 2009).

El tratamiento intravítreo anti-VEGF es la primera línea para la retinopatía diabética y edema macular diabético. Actualmente el más usado y estudiado es el Ranibizumab, pero hay otros medicamentos en estudio como el Faricimab, con resultados muy prometedores que están demostrando una mejor eficacia clínica (Nicolò et al., 2021).

Enfermedad renal y VEGF

La enfermedad renal crónica es una enfermedad que afecta casi al 14% de la población general. Su prevalencia ha incrementado continuamente en las últimas dos décadas, coincidiendo con la epidemia de diabetes y obesidad. Estos pacientes tienen mayores tasas de hospitalizaciones, mayor mortalidad y una esperanza de vida disminuida. Independientemente de la etiología, una característica es casi universal, la alteración de la microcirculación renal, por lo que se correlaciona con la disfunción y daño renal, ambos promueven fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis. Estudios recientes han reportado que los niveles de VEGF renales están alterados en situaciones patológicas, por ejemplo en la isquemia renal aguda y crónica, enfermedad renal diabética, aterosclerosis o síndrome metabólico, sugiriendo un potencial rol patológico de esta citocina para promover cambios morfológicos y difusión microvascular (Chade, 2016).

La angiogénesis es clave en el proceso fisiológico de crecimiento y desarrollo. En el glomérulo renal, los podocitos expresan VEGF, y el receptor VEGF tirosina cinasa es expresado por los podocitos y también por las células endoteliales glomerulares (Salvatore et al., 2012). Las funciones biológicas de VEGF son mediadas por la unión con uno de los receptores VEGF tirosina cinasa, los cuales incluyen VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. El regulador principal de angiogénesis es VEGF y VEGFR2 (Izzedine et al., 2014). VEGF promueve la proliferación, diferenciación y supervivencia endotelial, media la vasodilatación endotelio dependiente, induce la permeabilidad microvascular y participa en el remodelado de la matriz intersticial (Schrijvers et al., 2004). Estudios sugieren que el gen VEGF y su regulación puede jugar un rol significativo en el desarrollo y progresión de las enfermedades renales. Es necesario realizar más investigación para entender los mecanismos subyacentes a esta asociación y las posibles complicaciones para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales.

Enfermedades autoinmunes y VEGF

Se ha visto una relación entre la vía del VEGF y la fisiopatología de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y

esclerosis múltiple (EM). Niveles elevados de VEGF en sangre se correlacionan con la actividad de la enfermedad y estos niveles bajan cuando la enfermedad autoinmune está bajo tratamiento (Carvalho et al., 2007).

En procesos inflamatorios se ha descubierto que la sustancia P y la IL-33 estimulan fuertemente a los mastocitos a liberar VEGF (Shaik-Dasthagirisahab et al., 2013). En un metaanálisis se estudió el papel del polimorfismo VEGF -634G/C en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y se encontró asociación en la población asiática, sin embargo, no hubo asociaciones significativas en la población total ni en otros grupos estratificados (Chen et al., 2015). En otro estudio, realizado en España, se encontró que pacientes con LES con puntuación SLICC igual o mayor a 1 tenían niveles séricos significativamente elevados de VEGF y su receptor. Las manifestaciones musculoesqueléticas fueron las características de la enfermedad más comúnmente asociadas con la regulación positiva de VEGF, y se observó que el daño de la enfermedad se asocia con los niveles más altos de VEGF (Gómez-Bernal et al., 2022).

Enfermedades cardiovasculares y VEGF

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de mortalidad a nivel internacional. El mecanismo patológico de base en la enfermedad cardiovascular incluye la inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y la subsecuente aterosclerosis, fibrosis, dislipidemia y tromboembolismo. La familia de proteínas de VEGF juegan un papel significativo en las enfermedades cardiovasculares. VEGF-A ha sido encontrado en muchas enfermedades cardiovasculares y está asociado a mal pronóstico y severidad de la enfermedad. VEGF-A es un regulador de angiogénesis, responsable por una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo enfermedades cardíacas. Por una parte VEGF-A activa a los cardiomiocitos, induciendo morfogénesis, contractibilidad y cicatrización (Braile et al., 2020). Niveles plasmáticos de VEGF-A han sido asociados a una variedad de condiciones, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica, cardiopatía coronaria, falla cardíaca e infarto agudo de miocardio (Meza-Alvarado et al., 2023). En pacientes con cardiopatía coronaria, VEGF-A es secretada por el miocardio debido a la inflamación local, estrés mecánico, y citocinas, resultando en deformación miocárdica, contracción y recuperación deteriorada (Zhou et al., 2021).

El VEGF-D es un factor que regula la linfangiogénesis, angiogénesis y proliferación endotelial. Además de modular el proceso de linfangiogénesis, VEGF-D actúa como promotor de la angiogénesis, en el miocardio adulto, se ha encontrado un nivel alto de VEGF-D en plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio, fibrilación

auricular, eventos cerebrovasculares, hipertensión pulmonar y linfangioleiomiomatosis.

La familia VEGF podría utilizarse como predictor de pronóstico en enfermedades coronarias y se está utilizado como terapia génica en protocolos de investigación (Muona, 2013). En un estudio prospectivo, con pacientes con síndrome coronario crónico, se demostró que el VEGF-D sérico es un factor predictor independiente de muerte por enfermedades cardiovasculares (Davidsson et al., 2023).

Estrategias terapéuticas

La participación del gen VEGF es primordial en un gran número de enfermedades crónicas, lo cual ha hecho que se centre especial atención en desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a este factor. Las terapias génicas están enfocadas en limitar la expresión de VEGF a nivel local y en algunas patologías han dado resultados alentadores. Sin embargo, aunque estos medicamentos han demostrado ser efectivos para detener o retardar el progreso de la enfermedad, los efectos adversos al impedir la angiogénesis son los que han llevado a un uso cauteloso. Los efectos secundarios más comunes incluyen hipertensión, eventos tromboembólicos arteriales, cardiotoxicidad y problemas de sangrado, perforación gastrointestinal y cicatrización de heridas. Probablemente la complicación más estudiada es la hipertensión arterial ya que VEGF ayuda a regular la presión arterial al generar capilares sanguíneos, lo que aumenta la superficie total disponible para que la sangre fluya e induce vasodilatación al estimular la producción de óxido nítrico como parte de su vía de transducción de señales (Dan. S. Agneta. Simionescu, 2017). Otro efecto importante de los inhibidores de VEGF son las hemorragias como epistaxis, hemoptisis y hemorragia gastrointestinal. Bevacizumab tiene la mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas aunque los episodios suelen ser leves. Se han notificado casos de hemorragia pulmonar grave en pacientes con cáncer de pulmón. El tratamiento de la hemorragia en pacientes tratados con agentes anti-VEGF es complejo porque esta complicación es, al menos en parte, inherente a la eficacia del fármaco y porque también existe un mayor riesgo de trombosis, tanto arterial como venosa (Elice & Rodeghiero, 2012). Todo esto a nivel sistémico, pero cuando los agentes anti-VEGF se administran localmente con indicaciones oftalmológicas en cantidades mucho más pequeñas ¿también se pueden presentar estos efectos adversos? Las observaciones clínicas han planteado la posibilidad de que, incluso en estas condiciones, los agentes anti-VEGF puedan aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes que, siendo ancianos y/o diabéticos, son propensos a estos eventos (Porta & Striglia, 2020).

Los tratamientos farmacológicos utilizados para enfermedades relacionadas al VEGF incluyen el uso de fármacos anti-VEGF así como el empleo de terapia génica. Se ha encontrado efectividad en el tratamiento de varias condiciones como la RD, enfermedad cerebrovascular isquémica, artritis reumatoide y degeneración macular asociada a la edad. En cuanto a RD, el aumento de producción de VEGF estimulado por la hipoperfusión e isquemia de retina, es un factor patogénico importante de complicaciones neovasculares. Terapias intravítreas con moléculas como Bevacizumab que es un anticuerpo que actúa bloqueando el efecto estimulante neovascular inducida por VEGF; Ranibizumab es una inmunoglobulina recombinante humanizada que interfiere con la interacción de VEGFR1 y VEGFR2; Faricimab es una molécula que pertenece a la familia DARPIn (“designed ankyrin repeat protein”), la cual se une y neutraliza VEGF-A y Ang-2, por lo que interfiere en el desarrollo de la neovascularización. Estas moléculas limitan la producción y liberación de VEGF (Arrigo et al., 2022).

En el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica, la movilización de la célula progenitora endotelial (EPC) a través de la producción de VEGF ha sido identificada como potencial objetivo para intervención farmacológica. Nuevos fármacos, incluyendo moléculas pequeñas y biomoléculas, están siendo exploradas para promover la captura, proliferación y diferenciación de EPCs, con el objetivo de promover la angiogénesis en el tejido isquémico y mantener la homeostasis vascular (Lu et al., 2022).

Las terapias génicas basadas en VEGF han sido estudiadas para varias condiciones médicas. Por ejemplo, un estudio investigó el uso de terapia doble de los genes VEGF/HGF (factor de crecimiento hepatocitario) en pacientes con isquemia crítica de extremidades por diabetes mellitus. Aplicando terapia pIRES/VEGF165/HGF usando plásmido bicistrónico intramuscular, aproximadamente 80 inyecciones en los músculos de la extremidad isquémica en un periodo de 90 días, se reportaron resultados positivos, disminución del dolor y revascularización de la extremidad (Barc et al., 2021).

Con el objetivo de restaurar la funcionalidad del sistema linfático y su flujo, ciertos estudios están enfocados en Lymfactin, una terapia de gen adenoviral expresando VEGF-C, para el tratamiento de cáncer de mama asociado a linfedema secundario (Hartiala et al., 2020). Administrando el medicamento directamente en el tejido con compromiso linfático, Lymfactin promueve el crecimiento de vasos linfáticos.

Otras investigaciones que han sido conducidas en el desarrollo de terapia génica anti-VEGF son:

A) Empleando virus recombinantes adeno-asociados (rAAV) para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (Reid et al., 2018).

B) Terapias génicas basadas en lipoplex para la supresión de tumores con la expresión de moléculas anti angiogénicas (Ho et al., 2020).

C) Estudios de optimización de las quimioterapias ya disponibles, basadas en modelos moleculares en pacientes con cáncer pancreático metastásico (Turpin et al., 2022).

Estos estudios demuestran las diversas aplicaciones de la terapia génica basada en VEGF para el tratamiento de diversas condiciones médicas

CONCLUSIÓN

El gen VEGF es un excelente blanco terapéutico de estudio por su participación en diversas patologías. Falta aún mucho camino por recorrer para poder esclarecer los mecanismos moleculares afectados por la sobreexpresión de VEGF. En la actualidad existen tratamientos anti-VEGF y terapias génicas. Los medicamentos anti-VEGF han sido muy útiles en condiciones como cáncer, retinopatía diabética y enfermedades autoinmunes, sin embargo, estos deben de ser usados con precaución debido a sus efectos secundarios. La terapia génica para VEGF es una alternativa novedosa y en muchas enfermedades aún en investigación, que podría ayudar a reducir efectos adversos e intervenir en etapas tempranas de las enfermedades crónico degenerativas, contribuyendo en alcanzar mejores pronósticos en el paciente.

Conflictos de interés

Los autores manifestamos no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, *176*(6), 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Arrigo, A., Aragona, E., & Bandello, F. (2022). VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Annals of Medicine*, *54*(1), 1089–1111. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2064541>
- Awata, T., Inoue, K., Kurihara, S., Ohkubo, T., Watanabe, M., Inukai, K., Inoue, I., & Katayama, S. (2002). A Common Polymorphism in the 5'-Untranslated Region of the VEGF Gene Is Associated With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, *51*(5), 1635–1639. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1635>
- Barć, P., Antkiewicz, M., Śliwa, B., Frączkowska, K., Guziński, M., Dawiskiba, T., Małodobra-Mazur, M., Witkiewicz, W., Kupczyńska, D., Strzelec, B., Janczak, D., & Skóra, J. P. (2021). Double VEGF/HGF Gene Therapy in Critical Limb Ischemia Complicated by Diabetes Mellitus. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, *14*(3), 409–415. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10066-9>
- Braile, M., Marcella, S., Cristinziano, L., Galdiero, M. R., Modestino, L., Ferrara, A. L., Varricchi, G., Marone, G., & Loffredo, S. (2020). VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(15), 5294. <https://doi.org/10.3390/ijms21155294>
- Carmeliet, P. (2005). VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology*, *69*(Suppl. 3), 4–10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
- Carvalho, J. F., Blank, M., & Shoenfeld, Y. (2007). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical Immunology*, *27*(3), 246–256. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9083-1>
- Chade, A. R. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, *27*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050491>
- Chen, H., Zhang, T., Gong, B., & Cao, X. (2015). Association between VEGF -634G/C polymorphism and susceptibility to autoimmune diseases: A meta-analysis. *Gene*, *558*(2), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.01.023>
- Churchill, A. J., Carter, J. G., Ramsden, C., Turner, S. J., Yeung, A., Brenchley, P. E. C., & Ray, D. W. (2008). VEGF Polymorphisms Are Associated with Severity of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *49*(8), 3611. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1383>
- Dabravolski, S. A., Khotina, V. A., Omelchenko, A. V., Kalmykov, V. A., & Orekhov, A. N. (2022). The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 931. <https://doi.org/10.3390/ijms23020931>
- Davidsson, P., Eketjäll, S., Eriksson, N., Walentinsson, A., Becker, R. C., Cavallin, A., Bogstedt, A., Collén, A., Held, C., James, S., Siegbahn, A., Stewart, R., Storey, R. F., White, H., & Wallentin, L. (2023). Vascular endothelial growth factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, *119*(7), 1596–1605. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad039>
- Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O., Maimako, R. F., Iyobhebhe, M., Ojo, O. A., Oluba, O. M., & Adeyemi, O. S. (2022). Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer Treatment and Research Communications*, *32*, 100620. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100620>

- Elice, F., & Rodeghiero, F. (2012). Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*, *129*, S50–S53. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70016-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70016-6)
- Errera, F. I. V., Canani, L. H., Silva, M. E. R., Yeh, E., Takahashi, W., Santos, K. G., Souto, K. E. P., Tschiedel, B., Roisenberg, I., Gross, J. L., & Passos-Bueno, M. R. (2007). Functional Vascular Endothelial Growth Factor –634G>C SNP Is Associated With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, *30*(2), 275–279. <https://doi.org/10.2337/dc06-1399>
- Ferrara, N., & Adamis, A. P. (2016). Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(6), 385–403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
- Gómez-Bernal, F., Fernández-Cladera, Y., Quevedo-Abeledo, J. C., García-González, M., González-Rivero, A. F., de Vera-González, A., Martín-González, C., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2022). Vascular Endothelial Growth Factor and Its Soluble Receptor in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Biomolecules*, *12*(12), 1884. <https://doi.org/10.3390/biom12121884>
- Gonzalez-Salinas, R., Garcia-Gutierrez, M. C., Garcia-Aguirre, G., Morales-Canton, V., Velez-Montoya, R., Soberon-Ventura, V. R., Gonzalez, V., Lechuga, R., Garcia-Solis, P., Garcia-Gutierrez, D. G., Garcia-Solis, M. V., de Viteri, M. S., & Solis-S, J. C. (2017). Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in mexican population. *International Journal of Ophthalmology*, *10*(1), 135–139. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.01.22>
- Han, L., Zhang, L., Xing, W., Zhuo, R., Lin, X., Hao, Y., Wu, Q., & Zhao, J. (2014). The Associations between VEGF Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Journal of Diabetes Research*, *2014*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/805801>
- Hartiala, P., Lahdenperä, O., Vuolanto, A., & Saarikko, A. (2020). Abstract OT1-06-01: Lymfactin, an investigational adenoviral gene therapy expressing VEGF-C, is currently studied in a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, phase 2 clinical study in patients suffering from breast cancer associated secondary lymphedema (BCAL). *Cancer Research*, *80*(4_Supplement), OT1-06-01-OT1-06–01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-OT1-06-01>
- Hicklin, D. J., & Ellis, L. M. (2005). Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(5), 1011–1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
- Ho, S.-Y., Chen, P.-R., Chen, C.-H., Tsai, N.-M., Lin, Y.-H., Lin, C.-S., Chuang, C.-H., Huang, X.-F., Chan, Y.-L., Liu, Y.-K., Chung, C.-H., Weng, S.-L., & Liao, K.-W. (2020). Lipoplex-based targeted gene therapy for the suppression of tumours with VEGFR expression by producing anti-angiogenic molecules. *Journal of Nanobiotechnology*, *18*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00610-9>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.*
- Izzedine, H., Escudier, B., Lhomme, C., Pautier, P., Rouvier, P., Gueutin, V., Baumelou, A., Derosa, L., Bahleda, R., Hollebecque, A., Sahali, D., & Soria, J. C. (2014). Kidney Diseases Associated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *Medicine*, *93*(24), 333–339. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000207>
- Kerbel, R. S. (2008). Tumor Angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, *358*(19), 2039–2049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706596>
- Khan, S. Z., Ajmal, N., & Shaikh, R. (2020). Diabetic Retinopathy and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Insertion/Deletion Polymorphism. *Canadian Journal of Diabetes*, *44*(3), 287–291. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.08.005>
- KIM, H. W., KO, G. J., KANG, Y. S., LEE, M. H., SONG, H. K., KIM, H. K., & CHA, D. R. (2009). Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, *14*(7), 681–688. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01085.x>
- Lu, L., Zhu, J., Zhang, H., Li, X., & Chen, K. (2022). Advances in the Pharmacological Intervention of Endothelial Progenitor Cells in the Treatment of Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, *51*(6), 697–705. <https://doi.org/10.1159/000524414>
- Meza-Alvarado, J. C., Page, R. A., Mallard, B., Bromhead, C., & Palmer, B. R. (2023). VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1190513>
- Muona, K. (2013). *Safety of VEGF gene therapy in cardiovascular diseases.*
- Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *13*(1), 9–22.
- Nicolò, M., Ferro Desideri, L., Vagge, A., & Traverso, C. E. (2021). Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *30*(3), 193–200. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1879791>
- Porta, M., & Striglia, E. (2020). Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Internal and Emergency Medicine*, *15*(2), 199–210. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>
- Reid, C. A., Nettesheim, E. R., Connor, T. B., & Lipinski, D. M. (2018). Development of an inducible anti-VEGF rAAV gene therapy strategy for the treatment of wet AMD. *Scientific Reports*, *8*(1), 11763. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29726-7>

- Salvatore, S. P., Barisoni, L. M. C., Herzenberg, A. M., Chander, P. N., Nিকেleit, V., & Seshan, S. V. (2012). Collapsing Glomerulopathy in 19 Patients with Systemic Lupus Erythematosus or Lupus-Like Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(6), 914–925. <https://doi.org/10.2215/CJN.11751111>
- Schrijvers, B. F., Flyvbjerg, A., & De Zeeuw, D. L. (2004). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney International*, 65(6), 2003–2017. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x>
- Seghezzi, G., Patel, S., Ren, C. J., Gualandris, A., Pintucci, G., Robbins, E. S., Shapiro, R. L., Galloway, A. C., Rifkin, D. B., & Mignatti, P. (1998). Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) Induces Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in the Endothelial Cells of Forming Capillaries: An Autocrine Mechanism Contributing to Angiogenesis. *The Journal of Cell Biology*, 141(7), 1659–1673. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.7.1659>
- Shaik-Dasthagirisaheb, Y. B., Varvara, G., Murmura, G., Saggini, A., Potalivo, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Tetè, S., Tripodi, D., Conti, F., Cianchetti, E., Toniato, E., Rosati, M., Conti, P., Speranza, L., Pantalone, A., Saggini, R., Theoharides, T. C., & Pandolfi, F. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Mast Cells and Inflammation. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(2), 327–335. <https://doi.org/10.1177/039463201302600206>
- Simionescu, Dan. S. Agneta. (2017). *Physiologic and Pathologic Angiogenesis - Signaling Mechanisms and Targeted Therapy* (D. Simionescu & A. Simionescu, Eds.). InTech. <https://doi.org/10.5772/64121>
- Stanca Melincovici, C., Boşca, A. B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mişu, C., Istrate, M., Moldovan, I.-M., Roman, A. L., & Mişu, C. M. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, 59(2), 455–467. <http://www.rjme.ro/>
- Szaflik, J. P., Wysocki, T., Kowalski, M., Majsterek, I., Borucka, A. I., Blasiak, J., & Szaflik, J. (2007). An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(1), 39–43. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0674-6>
- Turpin, A., Neuzillet, C., Colle, E., Dusetti, N., Nicolle, R., Cros, J., de Mestier, L., Bachet, J.-B., & Hammel, P. (2022). Therapeutic advances in metastatic pancreatic cancer: a focus on targeted therapies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 14, 175883592211180. <https://doi.org/10.1177/17588359221118019>
- Wagenmakers, A. J. M., Strauss, J. A., Shepherd, S. O., Keske, M. A., & Cocks, M. (2016). Increased muscle blood supply and transendothelial nutrient and insulin transport induced by food intake and exercise: effect of obesity and ageing. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2207–2222. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284513>
- Zhou, Y., Zhu, X., Cui, H., Shi, J., Yuan, G., Shi, S., & Hu, Y. (2021). The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738325>