



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.

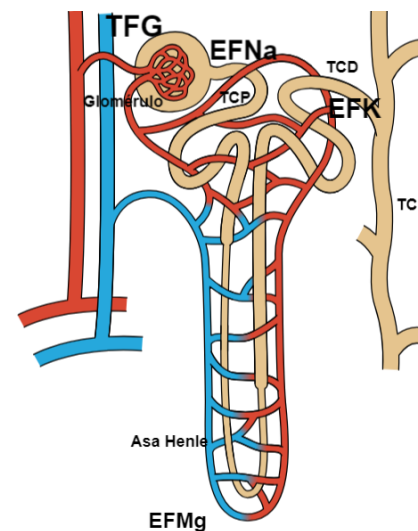


Figura 1. Representación gráfica del sitio anatómico principales del manejo de solutos. TFG: tasa de filtración glomerular; EFNa: excreción fraccional de sodio, EFK: excreción fraccional de potasio, EFMg: excreción fraccional de magnesio; TCP: túbulo contorneado proximal; TCD: túbulo contorneado distal; 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 EFN_a 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.00000000000018709>
- 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>