

## CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

**Efecto reno-protector y reno-reparador del Factor de Crecimiento Epidérmico en biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica****Reno-protective and reno-restorative effect of the Epidermal Growth Factor in biomodel of Chronic Renal Failure**

Carlos Rafael Núñez Cairo

Especialista Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba. [crn@infomed.sld.cu](mailto:crn@infomed.sld.cu)

**Cómo citar este artículo:**

Núñez Cairo CR. Efecto reno-protector y reno-reparador del Factor de Crecimiento Epidérmico en biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica. Rev haban cienc méd [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Dic 20];16(6):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2144>

**Recibido: 15 de octubre de 2017.****Aprobado: 16 de noviembre de 2017.****RESUMEN**

**Introducción:** La Enfermedad Renal es un problema de salud mundial. El Factor de Crecimiento Epidérmico actúa como citoprotector y trófico reparador.

**Objetivo:** Evaluar el efecto reno-protector y reno-reparador del Factor de Crecimiento Epidérmico en biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 120 ratas, Wistar, en 6 grupos: Control Negativo y positivo, Solución Salina Dosis Única y Múltiple, Factor de Crecimiento Epidérmico Dosis Única y Múltiple. Se aplicó, para efecto reno-protector, dosis única antes del daño, y para el reno-reparador, dosis múltiples posterior al daño, a razón de 100 µg/kg de peso.

**Resultados:** La creatinina, urea y ácido úrico disminuyeron significativamente en los grupos experimentales, con mayor disminución para el grupo experimental dosis única, por lo que el efecto reno-protector fue mayor que el reno-reparador para los esquemas de tratamiento utilizados.

**Conclusiones:** El Factor de Crecimiento Epidérmico mostró efecto reno-protector y reno-reparador al disminuir las variables hematológicas de daño renal.

**Palabras claves:** Factor de Crecimiento Epidérmico, reno-protector, reno-reparador, Insuficiencia Renal Crónica, 5/6 ablación renal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Kidney disease is a world health problem. Epidermic Growth Factor acts as cytoprotector, and trophic restorative.

**Objective:** To assess the reno-protective and reno-restorative effect of the Epidermal Growth Factor in biomodel of Chronic Renal Failure.

**Material and Methods:** 120 Wistar rats were studied in 6 groups: Negative and Positive Control, Saline Solution Single-Dose and Multiple-Dose, Epidermal Growth Factor Single-Dose and Multiple-Dose. A single dose was applied before the damage for the reno-protective effect, and multiple doses after the damage for the reno-restorative effect, at a rate of 100 µg/kg of weight.

**Results:** Creatinine, urea, and uric acid diminished significantly in the experimental groups, with a higher decrease for experimental group with single dose; therefore, the reno-protective effect was higher than reno-restorative one for the treatment patterns used.

**Conclusions:** Epidermal Growth Factor showed reno-protective and reno-restorative effect by diminishing the hematological variables in kidney damage.

**Keywords:** Epidermal Growth Factor, reno-protective, reno-restorative, Chronic Renal Insufficiency, 5/6 renal ablation.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal no es más que la alteración morfológica y/o funcional del riñón por más de 3 meses, con implicaciones para la salud y se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial, tanto por sus implicaciones estrictamente sanitarias, como por las de naturaleza económica y social.<sup>1</sup>

En la actualidad la Enfermedad Renal Crónica afecta a más de 50 millones de habitantes a nivel mundial y de ellos más de un millón de pacientes se mantienen con tratamientos sustitutivos de la función renal y más de 250 000 nuevos pacientes inician estos tratamientos cada año.<sup>1,2</sup>

La Insuficiencia Renal crónica se caracteriza por una disminución lenta y progresiva del filtrado glomerular, lo que lleva aparejado una afectación de las variables funcionales del riñón.<sup>2</sup>

En el momento actual gran número de investigaciones están encaminadas a la búsqueda de factores o agentes que enlentescan la

progresión de la enfermedad,<sup>3-8</sup> los llamados reno-protectores o reno-reparadores, aunque la comunidad científica internacional defiende que las acciones retardadoras más importantes, por su gran nivel de impacto, son el control adecuado de la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus, como principales factores de riesgos.<sup>9-11</sup>

Entre los agentes a los que se les ha descrito una acción citoprotectora y trófico-reparadora se encuentra el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), polipéptido mitogénico, motogénico e inductor de la diferenciación celular descrito por primera vez por Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini en 1959.<sup>12-14</sup>

La acción citoprotectora aparece de manera muy rápida, incluso después de una dosis única y la trófico-reparadora con administraciones reiteradas del producto y de manera más o menos prolongada.<sup>13,15-18</sup>

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

(CIGB) de Cuba produce EGF humano recombinante desde 1988, como una mezcla de isoformas de 51 y 52 aminoácidos, siendo nuestro país uno de los pioneros en obtener esta proteína por técnicas de ingeniería genética. Este es el EGF de mayor pureza de los que se comercializan de forma inyectable.<sup>12,14,15,19,20</sup>

Muchas han sido las investigaciones desarrolladas en este campo en el mundo<sup>21-26</sup> y Cuba no ha estado exenta de ello. El Laboratorio de Fisiología Renal del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" ha estado muy ligado al grupo de investigadores del CIGB en la evaluación del EGF desde sus inicios, que desarrolló un estudio para evaluar la capacidad de defensa antioxidante en un modelo de isquemia/reperfusión renal bilateral, que previno

### OBJETIVO

Por lo que nos propusimos como objetivo en esta investigación evaluar el efecto reno-protector y reno-reparador del Factor de Crecimiento

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio longitudinal, prospectivo y experimental a 120 ratas, no isogénicas, de la línea Wistar, de ambos sexos, adultas jóvenes, de 11 semanas, con un rango de peso entre 200 y 250 gramos y una variación dentro de cada grupo no mayor de 15 gramos. Los animales procedieron del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB).

Durante el ensayo experimental se cumplieron las normas éticas para el manejo de animales de laboratorio; establecidas por el preproyecto nacional de ley referente a la protección de animales.

el deterioro morfológico y funcional del tejido renal.<sup>28</sup> Se desarrollaron otros trabajos donde se evaluó el producto en diferentes modelos de daño renal agudo y crónico en estadios iniciales.<sup>28-29</sup>

En el mundo se reportan pocos artículos sobre evaluación del EGF en modelos de Insuficiencia Renal Crónica.<sup>30-33</sup> Al no existir en Cuba estudios de evaluación del EGF en modelos de Insuficiencia Renal Crónica en estadios avanzados, se determinó trabajar en un modelo desarrollado en el laboratorio por ablación de 5/6 de la masa renal, y se usó el adhesivo tisular Tisucryl,<sup>34</sup> de producción nacional como sellante de las superficies de corte, con resultados expresados por las variables de función renal como un modelo de insuficiencia grado 3-4.

Epidérmico humano recombinante (EGF -hr) en un biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica en ratas.

Estos animales se distribuyeron en 3 series de trabajo (A, B y C), cada una con 40 animales, formada por 2 grupos, uno control y otro experimental de 20 animales, con una proporción de sexo 1:1.

La Serie A se formó por los animales Controles de la evaluación, un grupo control negativo o control de 56 días **C- (C56)** al que se le realizó laparotomía por incisión media abdominal y disecaron ambos paquetes vasculonerviosos renales y un grupo control positivo o Tisucryl de 56 días **C+ (T56)**, al que se le aplicó biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica por ablación de 5/6 de la masa renal utilizándose el adhesivo tisular Tisucryl, de

producción nacional, como sellante de las superficies de corte.

La Serie B se formó por los grupos para la evaluación del efecto reno-protector del EGF con un grupo control Solución Salina Dosis Única **SS-DU** y un grupo EGF Dosis Única **EGF-DU**, a los que se les administró una dosis única antes de provocar el daño renal por biomodelo de Insuficiencia Renal Crónica.

La Serie C se formó por los grupos para la evaluación del efecto reno-reparador del EGF con un grupo Solución Salina Dosis Múltiples **SS-DM** y un grupo EGF Dosis Múltiples **EGF-DM**, a los que se les provocó el daño renal y posteriormente se le administró 3 dosis semanales durante 8 semanas.

A los grupos Solución Salina se le administró Solución Salina isotónica (Cloruro de Sodio al 0,9%), en igual volumen que el calculado para la administración de EGF. A los grupos de EGF se les administró este producto a una dosis de 100 µg/kg de peso diluidos en 1 mL de suero fisiológico en cada una de las dosis aplicadas.

Todos los animales se dejaron evolucionar por el tiempo de experimentación de 56 días y al final del ensayo experimental se procedió a la toma de

una muestra de sangre por punción cardiaca.

Las variables determinadas fueron creatinina, urea y ácido úrico en plasma para lo que se utilizaron los test respectivos de HELFA DIAGNÓSTICOS® del fabricante EPB “Carlos J. Finlay” para la determinación de estas sustancias en suero y plasma por método enzimático.<sup>35</sup>

El procesamiento estadístico de los resultados se realizó en una base de datos elaborada en el sistema GraphPad Prism 5 versión 5.01 para Windows.

A las variables se les realizó determinación de la media, desviación estándar, error estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para 95%, expresado en sus límites inferior y superior.

Se realizaron pruebas de normalidad a todos los datos (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y prueba de homogeneidad de varianzas (prueba de Bartlett). Cuando se demostró el comportamiento normal y la homogeneidad de varianzas, se aplicó test paramétrico, Análisis de la varianza ANOVA de clasificación simple (one way), se realizó test de comparaciones múltiples HSD de Tukey y se consideraron los resultados significativos para una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se expresaron los resultados de las concentraciones de las variables determinadas en plasma, creatinina, urea y ácido úrico, en los grupos de trabajo, con sus medias más menos el error estándar, así como el valor de la  $p$  para cada

variable al realizar el análisis de la varianza ANOVA de clasificación simple, considerándose muy significativas las diferencias entre los grupos al resultar la  $p < 0,05$  para todos los casos. (Tabla).

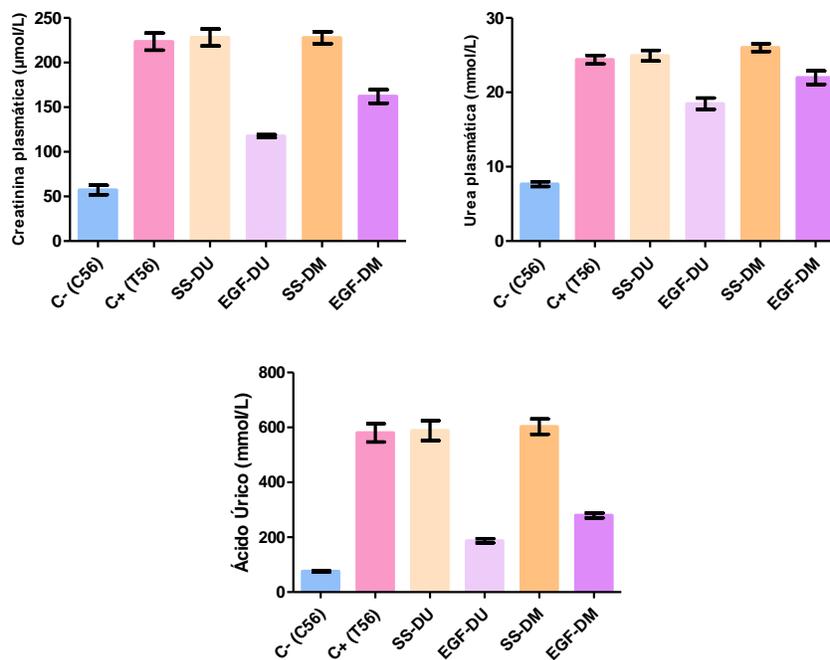
**Tabla.** Concentraciones de las variables en plasma en los diferentes grupos de trabajo

Grupos	Creatinina Plasmática (µmol/L)	Urea Plasmática (mmol/L)	Ácido Úrico (mmol/L)
C- (C56)	57,28 ± 5,292	7,665 ± 0,3191	75,45 ± 2,675
C+ (T56)	223,5 ± 9,566	24,40 ± 0,5708	580,3 ± 33,49
SS-DU	228,1 ± 9,577	24,93 ± 0,7154	588,5 ± 36,38
EGF-DU	117,6 ± 1,700	18,47 ± 0,7624	187,3 ± 7,902
SS-DM	227,8 ± 6,685	26,02 ± 0,5238	603,0 ± 28,17
EGF-DM	162,1 ± 7,547	21,97 ± 0,9134	279,6 ± 9,037
<b>p</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>

Se representaron los resultados de las concentraciones de creatinina, urea y ácido úrico en plasma, en los diferentes grupos de trabajo, con un comportamiento similar para las tres variables. Los valores aumentaron significativamente al comparar el grupo control negativo con el resto de los grupos. No existieron diferencias significativas al comparar el grupo control positivo con los grupos solución salina

(SS-DU y SS-DM), resultados esperados por ser grupos a los que se les administró el solvente del producto. Sí existieron diferencias significativas al comparar el control positivo con los grupos EGF-DU y EGF-DM, los que mostraron una disminución de las variables, que evidenció el efecto reno-protector y reno-reparador del EGF (Figura).

**Figura.** Concentraciones de las variables en plasma en los diferentes grupos de trabajo



Al comparar los grupos EGF-DU y EGF-DM, las variables se comportaron de manera diferente. Los valores de creatinina y urea en plasma fueron menores con el esquema de dosis única, diferencias que resultaron significativas, lo que permitió afirmar que el efecto reno-protector fue mayor que el efecto reno-reparador del EGF para los tratamientos utilizados. Para la variable ácido úrico estas diferencias no fueron significativas porque la disminución mostrada por ambos grupos fue similar, lo que permitió afirmar que

### DISCUSIÓN

En la literatura referente a los modelos de daño renal es, sin dudas, la nefrectomía 5/6 el más extendido y aceptado.<sup>36-38</sup> Se caracteriza por glomeruloesclerosis lenta, esclerosis vascular, fibrosis tubulointersticial e inflamación renal, rasgos que la asemejan a la enfermedad humana. Los métodos de obtención de esta técnica en modelos animales hacen que varíen sus resultados y analogías con la enfermedad en humanos.<sup>39</sup>

Aunque la fisiopatología de la fibrosis renal no ha sido dilucidada por completo, está caracterizada por glomeruloesclerosis y/o fibrosis tubular intersticial y se cree que se debe a la proliferación de células renales junto a una reparación defectuosa y a la activación de fibroblastos del intersticio y de la matriz extracelular.<sup>40</sup>

Se ha profundizado en el estudio de la acción reno-protectora del EGF, sobre todo en modelos de necrosis tubular aguda por sustancias químicas, aminoglucosidos o mercuriales y en diferentes modelos de isquemia reperfusión,<sup>26,41-43</sup> donde se han corroborado los efectos sobre la atenuación del daño y la resistencia celular ante la lesión renal aguda,

ambos efectos fueron análogos para esta variable. (Figura).

Resultó llamativo ver que en la comparación múltiple de Tukey para la variable urea plasmática, las diferencias entre los grupos EGF-DM y el control positivo (T56) no fueron significativas, lo que demostró que la disminución de estos valores no se diferenció del grupo control positivo y permitió afirmar que para esta variable el efecto reno-reparador no es sustancial.

principalmente por división de células indígenas.<sup>43</sup> Se ha expresado el papel crítico que tiene el receptor de EGF de las células epidérmicas en la reparación del daño renal agudo y el manejo de los electrolitos.<sup>32</sup>

En Cuba este efecto reno-protector del EGF se evaluó en el trabajo de Sánchez I,<sup>29</sup> quien antes de provocar un daño agudo por Kanamicina administró dosis única del producto a 100µg y concluyó que el EGF evitó que se produjera daño renal en las ratas.<sup>30</sup> Es de destacar que este fue un trabajo en un modelo de nefropatía tóxica aguda por aminoglucósido, mientras que este trabajo se desarrolló en un modelo crónico por técnica quirúrgica de ablación de 5/6 de la masa renal y con grado de insuficiencia alcanzado de 3-4,<sup>34</sup> al comparar con la clasificación vigente, por caída de la intensidad de filtrado glomerular. Aunque la evaluación reno-protectora en ambos se realizó por dosis única y a igual concentración del producto.

La evaluación de la acción trófico-reparadora en riñón o reno-reparadora del EGF ha sido menos estudiada existiendo discrepancias entre los trabajos encontrados en la literatura.<sup>3,4,6,41,42</sup>

Pensamos que se debe a que para poder decir que existe reno-reparación debe haber reconstrucción del epitelio tubular, estructural y funcionalmente, aunque es conocido que los factores de crecimiento son importantes en la reparación de los túbulos renales.<sup>26</sup>

En Cuba se desarrolló el trabajo de Taboada D,<sup>28</sup> quien estudió el efecto del EGF en un modelo de ablación de 5/6 de la masa renal usando el gelaspón como sellante de la superficie de corte, en estadios iniciales de Insuficiencia Renal Crónica. La autora planteó estos estadios porque las concentraciones de creatinina en el modelo mostraron un aumento ligero dentro de los límites normales con ligera significación y las variables flujo plasmático renal efectivo e intensidad de filtración glomerular no mostraron significación estadística. Además, concluyó sobre el efecto del EGF que este no mostró cambios significativos con el esquema de tratamiento empleado. Este sería reconocido como el primer trabajo de evaluación del efecto trófico reparador del EGF en Cuba, pero no logra demostrar los efectos beneficiosos del producto.

En cambio, en este trabajo al igual que en el de Taboada, se estudió en modelo de ablación por 5/6 de la masa renal y con igual dosis del producto, posterior al daño renal, pero con un esquema de tratamiento utilizado de 3 dosis semanales extendido a 8 semanas, lo que pudiera explicar los resultados beneficiosos encontrados. Las evaluaciones del EGF en modelos de daño crónico, son mucho menos frecuentes en la literatura<sup>44,45</sup> y con discrepancias en cuanto a su efectividad.

Numerosos estudios plantean las acciones de los factores de crecimiento y en especial de la activación del EGF y su receptor en la iniciación y

la progresión de las enfermedades renales crónicas diversas como nefropatía diabética, enfermedad renal poliquística y nefropatía obstructiva, por la desregulación a través de la promoción de proliferación de la célula renal, la fibrosis y la inflamación,<sup>31</sup> donde se involucran la activación de fibroblastos del intersticio renal, atrofia tubular y glomerular, reclutamiento y sobreproducción de factores inflamatorios y/o la producción de lesión vascular.<sup>26,43,46</sup>

También se encontraron trabajos donde no se evidenciaron diferencias para la semana 6 en la función renal, por urea, inulina, proteinuria y morfometría renal entre las ratas tratadas con EGF o placebo.<sup>32,40</sup> Sin embargo, sí mostró diferencias significativas en la atenuación a la subida de presión arterial sistólica, el aclaramiento de agua libre y la excreción total de solutos Sodio y Potasio. En estos estudios se utilizaron dosis diarias de 19,1 µg para 3 ó 6 semanas de tratamiento, esquema diferente en cuanto a dosis mucho más baja y menos prolongadas que las utilizadas en este trabajo.<sup>32,40,43</sup>

Además, se recogen trabajos donde se demostró el efecto reparador del EGF, planteando una regulación mediada por la producción de exosomas y su regulación por el receptor de EGF.<sup>26,32</sup>

En este trabajo se demuestra el efecto reno-protector y es el primer estudio de reno-reparación del EGF humano recombinante cubano en un modelo de Insuficiencia Renal Crónica, grado 3-4, por ablación de 5/6 de la masa renal con el uso del Tisuacryl como sellante de las superficies de corte en ratas.

El efecto renoprotector es mayor que el renoreparador pero no existe una total

protección ni reparación de las células renales, evidenciado por la disminución de las variables de índice de daño renal. Además, como el EGF es un estimulador mitogénico y motogénico se debe

### CONCLUSIONES

El Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante mostró un efecto reno-protector y reno-reparador en un biomodelo de Insuficiencia

tener especial cuidado en la administración por vía parenteral y en especial en la extrapolación futura de los resultados al humano.

Renal Crónica en ratas, al disminuir las variables hematológicas de daño renal, Creatinina, urea y ácido úrico plasmático.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Abr 15];46(9):501-519.
2. Ávila-Zaldívar MN, Conchillos-Olivares G, Rojas-Báez IC, Ordóñez-Cruz AE, Ramírez-Flores HJ. Enfermedad renal crónica: causa y prevalencia en la población del Hospital General La Perla. *Med Interna México*[Internet]. 2013[Consultado 2017 Abr 15];473-478.
3. Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Zeidan HM, Ibrahim KS, El-Sayed EM. Potential Renoprotective Effects of Rosemary and Thyme Against Gentamicin Toxicity in Rats. *J Diet Suppl* [Internet]. 2017[Consultado 2017 Jul 4];14(4):380-94.
4. Liu P, Feng Y, Dong D, Liu X, Chen Y, Wang Y, et al. Enhanced renoprotective effect of IGF-1 modified human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on gentamicin-induced acute kidney injury. *Sci Rep*[Internet]. 2016 [Consultado 2017 Feb 2];6:20287.
5. Kujal P, Čertíková Chábová V, Škaroupková P, Husková Z, Vernerová Z, Kramer HJ, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase is renoprotective in 5/6 nephrectomized Ren-2 transgenic hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*[Internet]. 2014[Consultado 2017 Mar 4];41(3):227-37.
6. Matsuo T, Miyata Y, Sagara Y, Higami Y, Tobu S, Matsuo M, et al. Renoprotective effects of telmisartan after unilateral renal ablation in rats. *Int J Nephrol Renov Dis*[Internet]. 2013 [Consultado 2017 Oct 10];6:207-14.
7. Song J, Li S, Meng L, Qu L, Li X. [Renoprotective effects of Astragalus and Angelica mixture in rats with 5/6 nephrectomy]. *Beijing Da Xue Xue Bao*[Internet]. 2009 [Consultado 2017 Abr 18];41(2):196-202.
8. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Sato T, Abe K. Do kinins mediate cardioprotective and renoprotective effects of cilazapril in spontaneously hypertensive rats with renal ablation? *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*[Internet]. 1995[Consultado 2016 Dic 15];22(1):S357-9.
9. Sociedad Española de Nefrología. Acción estratégica de la Sociedad española de Nefrología frente a la Enfermedad Renal Crónica. [Internet]. [Consultado 2017 Apr 20]. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-suplementosextra-imprimir-articulo-accion-estrategica-de-la-sociedad-espaola-de-nefrologa-frente-a-X0211699506019142>
10. Bohlouli B, Jackson TJ, Tonelli M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Adverse Outcomes Associated with Preventable Complications in Hospitalized Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 May 8];12(5):799-806.
11. Quiroz Y, Ferrebuz A, Vaziri ND, Rodríguez-

- Iturbe B. Effect of chronic antioxidant therapy with superoxide dismutase-mimetic drug, tempol, on progression of renal disease in rats with renal mass reduction. *Nephron Exp Nephrol*[Internet]. 2009[Consultado 2017 Sept 15];112(1):e31-42.
12. Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín J, Valdés-Pérez C, Savigne-Gutiérrez W, Mendoza-Marí Y, García-Ojalvo A, et al. Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor: Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome. *BioMed Res Int*[Internet]. 2017[Consultado 2017 Ago 21];1-10.
13. Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. *Epidermal Growth Factor Therapy and Wound Healing - Past, Present and Future Perspectives*. Surg Edinb Univ Press[Internet]. 2008 [Consultado 2017 Jun 15];6(3):172-7.
14. López Mola E. Heberprot-P®: una idea convertida en producto. *Biotechnol Apl*[Internet]. 2012 [Consultado 2017 Oct 12];29(4):358-61.
15. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, del Río A, Valenzuela C, et al. Heberprot-P: a novel product for treating advanced diabetic foot ulcer. *MEDICC* [Internet]. 2013[Consultado 2017 Ene 25];15(1):11-5.
16. Berlanga-Acosta J, Gaviñondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*[Internet]. 2009 [Consultado 2017 Oct 28];6(5):331-46.
17. Ertugrul BM, Buke C, Ersoy OS, Ay B, Demirez DS, Savk O. Intralesional epidermal growth factor for diabetic foot wounds: the first cases in Turkey. *Diabet Foot Ankle*[Internet]. 2015 [Consultado 2017 Ago 11];6:28419-28419.
18. Escobar-Pérez X, Lahera-Sánchez T, Blanco-Santana D, Calvo-Pérez A, Álvarez-Goyanes RI, de Armas-Fernández MC, et al. Implementación de la técnica de micromatrices de tejidos para la investigación oncológica en Cuba. *Vaccimonitor* [Internet]. 2015 [Consultado 2017 Ene 15];24(1):45-51.
19. González G, Lage A, Crombet T, Rodríguez G, García B, Cuevas A, et al. CIMAvax-EGF: A novel therapeutic vaccine for advanced lung cancer. *Biotechnol Apl*[Internet]. 2009 [Consultado 2017 Oct 15];26(4):345-8.
20. Raíces M. II International congress addressed to the integral care of diabetic foot ulcer patient with the use of Heberprot-P 2012: healthy doorways wide-open to the 2014 edition. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2013 [Consultado 2017 Ene 25];30(1):63-4.
21. Santiago T, Clay MR, Azzato E, Newman S, Fernández-Pineda I, Nichols KE, et al. Clear cell sarcoma of kidney involving a horseshoe kidney and harboring EGFR internal tandem duplication. *Pediatr Blood Cancer*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Oct 4];64(11).
22. Traxl A, Komposch K, Glitzner E, Wanek T, Mairinger S, Langer O, et al. Hepatocyte-Specific Deletion of EGFR in Mice Reduces Hepatic Abcg2 Transport Activity Measured by [(11)C]erlotinib and Positron Emission Tomography. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Oct 10];45(10):1093-100.
23. Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. EGFR-targeted therapies in the post-genomic era. *Cancer Metastasis*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Sept 2];36(3):463-473.
24. Blute ML Jr, Kucherov V, Rushmer TJ, Damodaran S, Shi F, Abel EJ, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at first transurethral resection of bladder tumour is a significant predictor of subsequent recurrence and progression. *BJU Int*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Sept 10];120(3):387-93.
25. Chen R, Jin G, McIntyre TM. The soluble protease ADAMDEC1 released from activated platelets hydrolyzes platelet membrane pro-epidermal growth factor (EGF) to active high-molecular-weight EGF. *J Biol Chem*[Internet]. 2017

- [Consultado 2017 Jun 16];292(24):10112-22.
26. Zhou X, Zhang W, Yao Q, Zhang H, Dong G, Zhang M, et al. Exosome production and its regulation of EGFR during wound healing in renal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Jun 1];312(6):F963-70.
27. Caballero M, Calunga J, Barber E, Cruz E, López-Saura P, Boix E. Epidermal Growth Factor-mediated Prevention of Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Biotechnol Apl*[Internet]. 2000[Consultado 2017 Sept 15];17:161-5.
28. Bencomo DT, Brito S del R, González TM. Efecto del Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en estadios iniciales de insuficiencia renal crónica experimental. Resumen. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2005;4(5). [Consultado 2017 Sept 30]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/841>
29. Sánchez Pérez I, Navarro Fernández R. Efecto protector del factor de crecimiento epidérmico ante la nefritis tóxica causada por kanamicina. *Rev Cuba Investig Bioméd*[Internet]. 2007 [Consultado 2017 Jun 17];26(2):0-0.
30. Chang J-W, Tsai H-L, Chen C-W, Yang H-W, Yang A-H, Yang L-Y, et al. Conditioned mesenchymal stem cells attenuate progression of chronic kidney disease through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition and immune modulation. *J Cell Mol Med*[Internet]. 2012 [Consultado 2016 Dic 15];16(12):2935-49.
31. Cozzolino M, Lu Y, Sato T, Yang J, Suárez IG, Brancaccio D, et al. A critical role for enhanced TGF- $\alpha$  and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*[Internet]. 2005[Consultado 2017 Sept 15];289(5):F1096-102.
32. Harskamp LR, Gansevoort RT, van Goor H, Meijer E. The epidermal growth factor receptor pathway in chronic kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*[Internet]. 2016[Consultado 2017 Ago 10];12(8):496-506.
33. Ju W, Nair V, Smith S, Zhu L, Shedden K, Song PXX, et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Sci Transl Med*[Internet]. 2015[Consultado 2016 Dic 2];7(316):316ra193-316ra193.
34. Núñez Cairo CR. Biomodelo de insuficiencia renal crónica con el uso del tisuacryl en ratas. *Rev Haban Cienc Méd*[Internet]. 2012[Consultado 2017 Sept 15];11(Suppl 5):593-604.
35. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and molecular diagnostics*. Fourth Edition. WB Saunders Co: Philadelphia; 2006[Consultado 2017 Mar 15]; 419-422 p.
36. Fedorova LV, Tamirisa A, Kennedy DJ, Haller ST, Budnyy G, Shapiro JI, et al. Mitochondrial impairment in the five-sixth nephrectomy model of chronic renal failure: proteomic approach. *BMC Nephrol*[Internet]. 2013 [Consultado 2017 Oct 4];14:209.
37. Fujihara CK, Kowala MC, Breyer MD, Sena CR, Rodrigues MV, Arias SCA, et al. A Novel Aldosterone Antagonist Limits Renal Injury in 5/6 Nephrectomy. *Sci Rep*[Internet]. 2017 [Consultado 2017 Ago 11];7(1):7899-7899.
38. Sedláková L, Čertíková Chábová V, Doleželová Š, Škaroupková P, Kopkan L, Husková Z, et al. Renin-angiotensin system blockade alone or combined with ETA receptor blockade: effects on the course of chronic kidney disease in 5/6 nephrectomized Ren-2 transgenic hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2017[Consultado 2017 Abr 16];39(2):183-95.
39. Liu N, He S, Tolbert E, Gong R, Bayliss G, Zhuang S. Suramin alleviates glomerular injury and inflammation in the remnant kidney. *Plos One*[Internet]. 2012[Consultado 2017 Sept 15];7(4):e36194-e36194.
40. Liu F, Zhuang S. Role of Receptor Tyrosine

Kinase Signaling in Renal Fibrosis. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2016 [Consultado 2017 Sept 15]Jun 20;17(5).

41. Blunt LW Jr, Matsumura J, Carter MF, González CM, Smith ND. Repair of superior mesenteric artery ligation during left nephrectomy with a native renal vein patch. *Urology*[Internet]. 2004[Consultado 2017 Ago 18];64(2):377-8.

42. Rodríguez Salgueiro S, González Núñez L, García Del Barco Herrera D, Santos Febles E, Maza Ares D, Millares López R, et al. Role of epidermal growth factor and growth hormone-releasing peptide-6 in acceleration of renal tissue repair after kanamycin overdosing in rats. *Iran J Kidney Dis*[Internet]. 2014 [Consultado 2017 Sept 8];8(5):382-8.

43. Yen T-H, Alison MR, Goodlad RA, Otto WR, Jeffery R, Cook HT, et al. Epidermal growth factor

attenuates tubular necrosis following mercuric chloride damage by regeneration of indigenous, not bone marrow-derived cells. *J Cell Mol Med*[Internet]. 2015[Consultado 2017 Feb 12];19(2):463-73.

44. Hotchkiss H, Chu TT, Hancock WW, Schröppel B, Kretzler M, Schmid H, et al. Differential expression of profibrotic and growth factors in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*[Internet]. 2006 [Consultado 2017 Feb 15];81(3):342-9.

45. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest*[Internet]. 2010 [Consultado 2017 Sept 18];120(11):4065-76.

46. Tang J, Liu N, Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int*[Internet]. 2013 [Consultado 2017 May 8];83(5):804-10.