



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS

**“SERPINA3, HSP72 Y FGF23 COMO INDICADORES DE DAÑO
TÚBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA
O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACIÓN DE
AGUASCALIENTES”**

PRESENTA

LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACIAS

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORAL

TUTOR: DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO

COTUTOR: DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA

ASESOR: DR. FRANCISCO JAVIER AVELAR GONZÁLEZ

Aguascalientes, Ags. 15 de marzo de 2022

AUTORIZACIONES

CARTA DE VOTO APROBATORIO
COMITÉ TUTORAL

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **Miembros del Comité Tutorial** designado de la estudiante **LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACÍAS** con ID 163210 quien realizó la tesis titulada: **SERPINA3, HSP72 Y FGF23 COMO INDICADORES DE DAÑO TUBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACIÓN DE AGUASCALIENTES**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia damos nuestro consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo/la así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 09 de marzo de 2022


DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
Tutor de tesis


DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
Co-Tutor de tesis


DR. FRANCISCO JAVIER AVELAR GONZÁLEZ
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SEE-FO-16
Actualización: 00
Emisión: 17/05/19



DICTAMEN DE LIBERACION ACADEMICA PARA INICIAR LOS TRAMITES DEL EXAMEN DE GRADO



Fecha de dictaminación dd/mm/aaaa: 14/03/22

NOMBRE: LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACIAS ID 163210

PROGRAMA: MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA LGAC (del posgrado): BIOMEDICINA MOLECULAR Y CELULAR

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo Práctico

TITULO: SERPINA3, HSP72 Y FGF23 COMO INDICADORES DE DAÑO TUBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACIÓN DE AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): Esta tesis genera conocimiento sobre el manejo de pacientes con insuficiencia renal y sus detección temprana a fin de mejorar

INDICAR	SI	NO	N.A. (NO APLICA)	SEGÚN CORRESPONDA:
<i>Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:</i>				
SI				El trabajo es congruente con las LGAC del programa de posgrado
SI				La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI				Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI				Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI				Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI				El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI				Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
SI				Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI				Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
<i>El egresado cumple con lo siguiente:</i>				
SI				Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI				Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, predoctoral, etc)
SI				Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI				Cuenta con la carta de satisfacción del Usuario
SI				Coincide con el título y objetivo registrado
SI				Tiene congruencia con cuerpos académicos
SI				Tiene el CVU del Conacyt actualizado
No				Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales (en caso que proceda)
<i>En caso de Tesis por artículos científicos publicados</i>				
N.A.				Aceptación o Publicación de los artículos según el nivel del programa
N.A.				El estudiante es el primer autor
N.A.				El autor de correspondencia es el Tutor del Núcleo Académico Básico
N.A.				En los artículos se ven reflejados los objetivos de la tesis, ya que son producto de este trabajo de investigación.
N.A.				Los artículos integran los capítulos de la tesis y se presentan en el idioma en que fueron publicados
N.A.				La aceptación o publicación de los artículos en revistas indexadas de alto impacto

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado: Sí No

FIRMAS

Elaboró:
 * NOMBRE Y FIRMA DEL CONSEJERO SEGÚN LA LGAC DE ADSCRIPCIÓN: DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO TÉCNICO: DR. LUIS FERNANDO BARBA GALLARDO
 * En caso de conflicto de intereses, firmará un revisor miembro del NAB de la LGAC correspondiente distinto al tutor o miembro del comité tutorial, asignado por el Decano
 Revisó:
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
 Autorizó:
 NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado
 En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

Aceptación de artículo de investigación

✉ ✎ 🗑️ 🗑️ 🗑️ ↶ ↷ ↲ 🚩 Trasladar a... 🔍 Buscar

P ▾ Enviado (1) Borradores Con indicador (2)

BA Biblioteca Asociación 4 de febrero de 2022, 12:29


Evaluación de manuscrito - Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante
Para: dcmrero@gmail.com

Estimado Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Le informamos que su manuscrito **Serpina3** y su papel como biomarcador de progresión de enfermedad renal crónica fue aceptado para su publicación, con la necesidad de "modificaciones menores". En archivo adjunto podrá encontrar la sugerencia a tener en cuenta para poder realizar las correcciones que considere pertinentes.
A la espera atenta de su devolución, lo saludamos muy cordialmente.

**Secretaría
Comité Editor**

Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante
Órgano de difusión científica de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA)
Gascón 88 (C1181ABB)
CABA, Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11)-5530-8900 int. 115
<http://www.revistarenal.org.ar>
ban@renal.org.ar

 **Revision articulo
Serpina3.docx**

Español (España) ▾ Registrarse Entrar

Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante

ACTUAL
NÚMEROS ANTERIORES
EQUIPO EDITORIAL
INSTRUCCIONES PARA AUTORES
ACERCA DE ▾

Número actual
Vol. 41 Núm. 4 (2021)
 Publicado diciembre 7, 2021

Editorial

Marta L Monteverde 233-234
Los mil trasplantes del Hospital Garrahan

PDF
HTML

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Que sin su apoyo, la realización de este estudio no hubiera sido posible.

A la Unidad de Fisiología Molecular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

Por su hospitalidad, enseñanzas y apoyo durante mi estancia académica.

Al Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco, tutor de tesis.

Por su guía, paciencia, comprensión, dedicación y entrega, así como sus palabras a lo largo de este proyecto.

Al Dr. José Manuel Arreola Guerra, cotutor de tesis.

Por sus palabras de aliento, su sabiduría, sus enseñanzas, su comprensión y paciencia, así como la confianza depositada en mi desde el inicio.

Al Dr. Francisco Javier Avelar González, asesor de tesis.

Por su asesoría, comprensión y apoyo dedicado durante todo el estudio.

DEDICATORIA

A mis padres, que siempre están detrás de mis logros y son mi motivación para ser mejor cada día.

A mi hermana, la persona que me mantiene con los pies en la tierra y me motiva a seguir firme mis objetivos.

A patito, que llegó en un momento extraordinario a alegrar nuestras vidas.

ÍNDICE GENERAL

ACRÓNIMOS..... 5

RESUMEN 6

ABSTRACT..... 7

1. INTRODUCCIÓN..... 8

2. MARCO TEÓRICO..... 9

 2.1. Enfermedad renal crónica y etiología 9

 2.2. Fisiopatología de la ERC 10

 2.3. Manifestaciones clínicas de la ERC..... 12

 2.4. Epidemiología de la ERC 12

 2.5. Importancia de la ERC en México 13

 2.6. Registro estatal único de ERC en Aguascalientes 14

 2.6.1. Prevalencia de ERCT en el estado 14

 2.6.2. Prevalencia de ERC en los municipios de Aguascalientes 15

 2.6.3. Grupos de edad y sexo 16

 2.6.4. Causas más frecuentes de ERCT en Aguascalientes 16

 2.7. Estudio piloto de escrutinio de ERC en el municipio de Calvillo 17

 2.7.1. Resultados del estudio piloto 17

 2.7.2. Factores de riesgo relevantes 18

 2.8. Marcadores moleculares 18

 2.8.1. Marcadores de ERC..... 19

 2.8.2. SerpinA3 20

 2.8.3. Hsp72 22

 2.8.4. FGF23 23

 2.9. Estudios previos 24

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 25

4. JUSTIFICACIÓN 26

5. OBJETIVOS 27

 5.1. Objetivo general 27

 5.2. Objetivos específicos 27

6. HIPÓTESIS..... 27

 6.1. Hipótesis de investigación (H1) 27

6.2. Hipótesis nula (H0)	28
7. MATERIAL Y MÉTODOS	28
7.1. Criterios de selección	28
7.2. Variables.....	29
7.3. Operacionalización de variables	29
7.4. Recolección de la Información y metodología	31
7.4.1. Recolección de muestras de pacientes	31
7.4.2. Niveles de SerpinA3, Hsp72 y FGF23	32
7.5. Análisis estadístico	32
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
8.1. Riesgo de la investigación	33
8.2. Confidencialidad.....	34
9. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	34
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
11. RESULTADOS	35
11.1. Características descriptivas de las variables somatométricas y bioquímicas de los pacientes de acuerdo con su función renal	35
11.2. Comparación somatométrica y bioquímica de acuerdo con el grupo de clasificación y factores de riesgo.....	36
11.3. Biopsia renal, microscopia de luz y electrónica	40
11.4. Cuantificación de niveles de SerpinA3u	42
11.5. Cuantificación de niveles de Hsp72u.....	43
11.6. Cuantificación de niveles de FGF23 sérico	43
12. DISCUSIÓN	44
13. CONCLUSIÓN	49
GLOSARIO	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología de la ERC y ERCT en niños y adolescentes. 10

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la ERC. 12

Tabla 3. Estudios previos sobre identificación de biomarcadores potenciales de ERC. 24

Tabla 4. Definición operacional de las variables 29

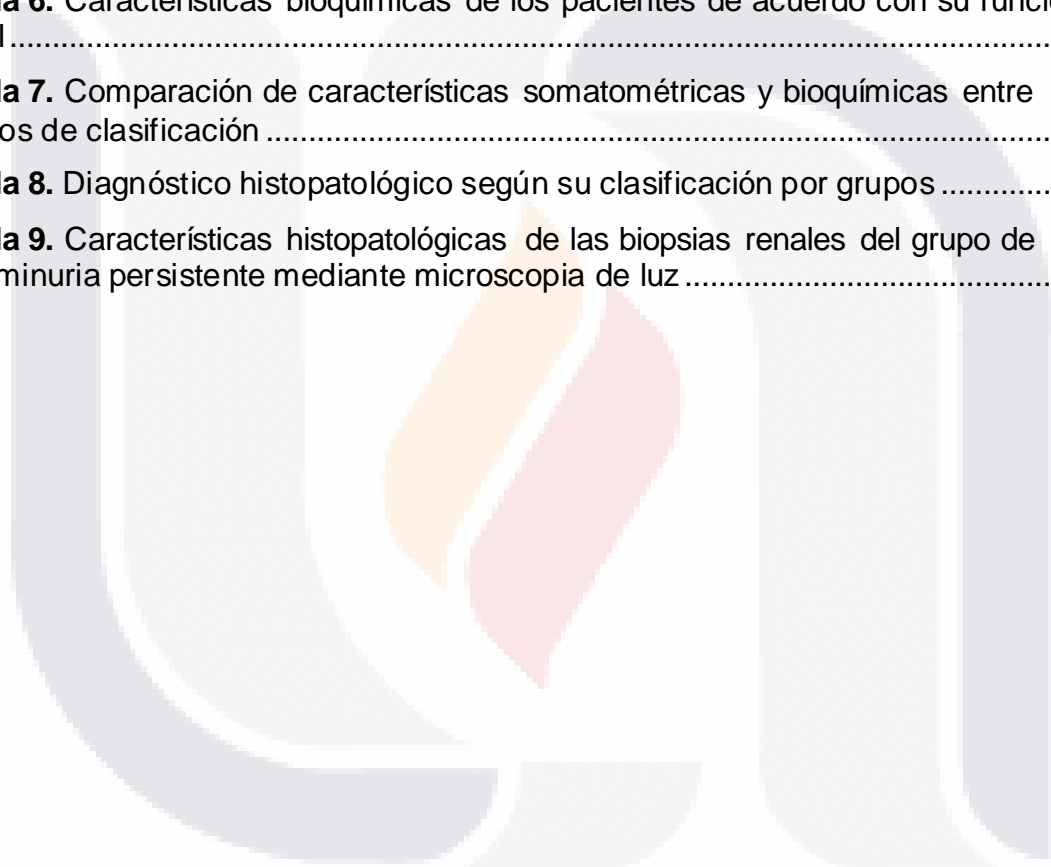
Tabla 5. Características somatométricas de los pacientes de acuerdo con su función renal..... 35

Tabla 6. Características bioquímicas de los pacientes de acuerdo con su función renal..... 36

Tabla 7. Comparación de características somatométricas y bioquímicas entre grupos de clasificación 37

Tabla 8. Diagnóstico histopatológico según su clasificación por grupos 40

Tabla 9. Características histopatológicas de las biopsias renales del grupo de albuminuria persistente mediante microscopia de luz 41



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación KDIGO de ERC. 9

Figura 2. Fisiopatología de la ERC. 11

Figura 3. Pérdida de salud medido con escala DALYs (Años perdidos ajustados) atribuido a ERC y su impacto entre los años 1990 y 2016 14

Figura 4. Prevalencia de ERC en diálisis 15

Figura 5. Prevalencia de ERC en Aguascalientes con terapia renal sustitutiva. ... 15

Figura 6. Distribución de los pacientes prevalentes con ERC en el Estado de Aguascalientes por grupo etario y sexo. 16

Figura 7. Causas de la ERC en el estado de Aguascalientes. 17

Figura 8. Estructura tridimensional de alfa-1-anticimotripsina 21

Figura 9. Estructura tridimensional de proteína Hsp72 de 70 kDa relacionada con el choque térmico.. 23

Figura 10. Estructura tridimensional de proteína FGF23 de 32 kDa. 24

Figura 11. Características somatométricas y bioquímicas significativas según el grupo de clasificación 38

Figura 12. Características bioquímicas significativas por grupo de clasificación .. 39

Figura 13. Microscopia de luz y microscopia electrónica de las biopsias renales . 42

Figura 14. Niveles urinarios de SerpinA3 cuantificados mediante WB según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria 42

Figura 15. Niveles urinarios de Hsp72 cuantificados mediante WB según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria 43

Figura 16. Niveles séricos de FGF23 cuantificados mediante ELISA tipo sándwich según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria 44

ACRÓNIMOS

ADMA: Dimetilarginina asimétrica
apoA-IV: Apoproteína A-IV
CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo
DALYs: Años de vida perdidos por discapacidad
DM: Diabetes mellitus
ECM: Enfermedad por cambios mínimos
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
FGF23: Factor de crecimiento de fibroblastos 23
GSFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
HAS: Hipertensión arterial sistémica
IMC: Índice de masa corporal
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSEA: Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes
ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIM-1: Molécula 1 de lesión renal
L-FABP: Proteína de unión de ácidos grasos de tipo hepático
NIH: National Institutes of Health
NF- κ B: factor nuclear kappa β
NGAL: Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
pmp: Por millón de población
REDTJAL: Registro de Diálisis y Trasplante del Estado de Jalisco
REUDERC: Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica
TFG: Tasa de filtración glomerular
TGF- β : Factor de crecimiento transformante β
USRDS: United States Renal Data System
VHB: Virus de la Hepatitis B
VHC: Virus de la Hepatitis C
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
WB: Western Blot

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las patologías con mayor impacto económico social tanto en México como en todo el mundo. En países subdesarrollados y en Aguascalientes, se observa cada vez con mayor frecuencia y prevalencia en adultos jóvenes, siendo la “causa desconocida” la de mayor presentación. Se ha propuesto el uso de biomarcadores que permitan la detección más precisa de la disfunción renal y detener su progresión.

Metodología: Se seleccionaron las proteínas *SerpinA3*, *Hsp72* y *FGF23* como biomarcadores de daño túbulo-intersticial. A los pacientes reclutados se aplicó un cuestionario sobre sus antecedentes y factores de riesgo y se hizo una medición de somatometría. Además, se recolectaron muestras de sangre venosa periférica y orina, las cuales fueron almacenadas a -80°C hasta el momento de su procesamiento. Los niveles de *SerpinA3* y *Hsp72* urinarias se midieron mediante Western Blot, mientras que para *FGF23* sérico se utilizó el método de ELISA tipo sándwich.

Resultados: De marzo 2020 a agosto 2021 se reclutaron de 91 pacientes. La edad promedio fue de 19.3 años (± 12.7), el 50.5% ($n=46$) correspondió al sexo masculino. Los individuos se clasificaron en cuatro grupos, perteneciendo el 24.2% ($n=22$) a albuminuria aislada, el 20.9% ($n=19$) a albuminuria persistente, el 27.5% ($n=25$) al grupo control positivo y el 27.5% ($n=25$) correspondió al grupo de control negativo. Dentro de las características somatométricas y bioquímicas que resultaron significativas entre los grupos resaltan el IMC, la creatinina sérica, la TFG y el índice albumina creatinina ($p<0.001$). El análisis de los niveles de *SerpinA3u* mostró una diferencia significativa entre grupos ($p<0.001$), sin embargo, la diferencia entre el grupo control negativo y el de albuminuria persistente no fue significativo ($p=0.056$). Los niveles de *Hsp72u* mostraron una diferencia significativa entre grupos ($p=0.019$), pero la diferencia entre el control negativo y el de albuminuria persistente no fue significativo ($p=0.114$). *FGF23* sérico no mostró significancia para ningún grupo.

Conclusiones: Los biomarcadores seleccionados no resultaron útiles para esta población debido a las características demográficas e histopatológicas de los individuos. Es importante continuar con la búsqueda de nuevos biomarcadores debido a la alta incidencia y prevalencia de ERCT en nuestro estado.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, albuminuria persistente, escrutinio, biomarcadores, *SerpinA3*, *Hsp72*, *FGF23*.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is one of the pathologies with the greatest social economic impact both in Mexico and worldwide. In underdeveloped countries and in Aguascalientes, it is observed with increasing frequency and prevalence in young adults, being the "unknown cause" the most common presentation. The use of biomarkers has been proposed to allow a more accurate detection of renal dysfunction and to stop its progression.

Methodology: *Serpina3*, *Hsp72* and *FGF23* proteins were selected as biomarkers of tubulo-interstitial damage. The recruited patients underwent a questionnaire about their history and risk factors and somatometry measurement. In addition, peripheral venous blood and urine samples were collected and stored at -80°C until processing. Urinary *Serpina3* and *Hsp72* levels were measured by Western Blot, while for serum *FGF23* the sandwich ELISA method was used.

Results: From March 2020 to August 2021, 91 patients were recruited. The mean age was 19.3 years (± 12.7), 50.5% ($n=46$) corresponded to male sex. The individuals were classified into four groups, with 24.2% ($n=22$) belonging to isolated albuminuria, 20.9% ($n=19$) to persistent albuminuria, 27.5% ($n=25$) to the positive control group and 27.5% ($n=25$) to the negative control group. Among the somatometric and biochemical characteristics that were significant between groups were BMI, serum creatinine, GFR and albumin-creatinine index ($p<0.001$). The analysis of *Serpina3u* levels showed a significant difference between groups ($p<0.001$), however, the difference between the negative control group and the persistent albuminuria group was not significant ($p=0.056$). *Hsp72u* levels showed a significant difference between groups ($p=0.019$), but the difference between negative control and persistent albuminuria was not significant ($p=0.114$). Serum *FGF23* did not show significance for either group.

Conclusions: The selected biomarkers were not useful for this population due to the demographic and histopathological characteristics of the individuals. It is important to continue the search for new biomarkers due to the high incidence and prevalence of ESRD in our state.

Key words: chronic kidney disease, persistent albuminuria, screening, biomarkers, *Serpina3*, *Hsp72*, *FGF23*.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las patologías con mayor costo económico y social en México, representó en el año 2014 el 15% del gasto total anual, es decir, aproximadamente \$13,250 millones de pesos. Además, en el mismo año la ERC fue responsable del 83% de muerte prematura en estos pacientes. (1) En países subdesarrollados la ERC es una entidad cada vez más observada y de un alto impacto en adultos jóvenes, siendo la causa desconocida una de las etiologías más frecuentes. (2)

A partir de junio de 2018 en el estado de Aguascalientes se convocó a la creación de un registro estatal único de ERC (REUDERC) en las cuales participan instituciones de salud en el estado (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS], Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado [ISSSTE], Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes [ISSEA] y sector privado). Este registro mostró en su última actualización del 2020, una alta prevalencia de ERC terminal (tasa de 1,325 personas por millón de habitantes), con un principal pico de prevalencia entre 20 y 40 años. (3)

Derivado de dichas observaciones se realizó un estudio de escrutinio de ERC durante el año 2020 incluyendo a 513 adolescentes del estado de Aguascalientes, el cual mostró que el 3.7% (n=19) presentaron albuminuria persistente o una tasa de filtración glomerular (TFG) baja, lo que hace sospechar de ERC. Asimismo, durante el estudio se aplicó un cuestionario en búsqueda de factores de riesgo, los cuales arrojaron resultados sobre la posible etiología, que, al sumarse con lo reportado en el registro estatal único de ERC, podrían relacionarse con cuestiones ambientales o genéticas. (4)

A pesar de la alta prevalencia reportada en el estado de Aguascalientes, no existe ningún método de escrutinio para la detección temprana de la enfermedad ni la búsqueda de la etiología. Algunos autores han propuesto el uso de algún biomarcador no invasivo que permita la detección temprana de la enfermedad, ya que comúnmente los métodos utilizados son invasivos y se determinan de forma incidental o cuando ya hay presencia de manifestaciones clínicas. (3)

Un marcador biológico o biomarcador es una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. (5) Estudios previos han identificado a la *SerpinA3*, *Hsp72* y *FGF23* como indicadores tempranos de daño túbulo-intersticial en muestras de orina y suero en modelos animales de ERC y en humanos con diferentes causas de enfermedad renal como glomerulopatías o daño por enfermedades crónico-degenerativas. Por estos motivos, se pueden considerar como un marcador diagnóstico potencialmente útil para detectar etapas tempranas de ERC de diferentes etiologías. (6)

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad renal crónica y etiología

La ERC se define como la presencia de una TFG baja, acompañada de alteraciones renales estructurales o funcionales durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. (7) Los criterios diagnósticos de ERC son los denominados marcadores de daño renal, como anormalidades patológicas sugeridas por estudios de imagen o biopsia renal, anormalidades en el sedimento urinario o aumento de las tasas de excreción urinaria de proteínas. (8)

Esta enfermedad se clasifica según las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 5 estadios con base a la TFG de los pacientes y a la albuminuria. La clasificación permite evaluar la progresión del daño renal en los pacientes y evaluar la necesidad de trasplante renal o terapia de sustitución renal. (Figura 1). (9)

				Categorías de albuminuria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal a medio incrementado <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderadamente incrementado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severamente incrementado >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de TFG (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Medianamente disminuido	60-89			
	G3a	Medio a moderadamente disminuido	45-59			
	G3b	Moderada a severamente disminuido	30-44			
	G4	Severamente disminuido	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

■ Bajo riesgo
 ■ Riesgo moderado
 ■ Alto riesgo
 ■ Muy alto riesgo

Figura 1. Clasificación KDIGO de ERC. Tomado del artículo “Chronic kidney disease” Romagnani P., et.al. (2017). (10)

Es una condición que afecta diferentes funciones, muchas veces de forma diferente dependiendo el tipo de enfermedad. Las principales causas de lesión renal se basan en reacciones inmunológicas, hipoxia, isquemia tisular, agentes exógenos como fármacos o sustancias nefrotóxicas, agentes endógenos como glucosa o paraproteínas y otras como defectos genéticos. Las principales causas en adultos de ERC en el mundo son debido a diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2, hipertensión arterial sistémica (HAS), glomerulopatías, enfermedad renal poliquística, nefritis tubulointersticial crónica y enfermedades hereditarias; en cambio, las principales causas en menores son las anomalías congénitas del riñón o vías urinarias, glomerulonefritis, hipertensión, síndrome urémico hemolítico o síndrome nefrótico (Tabla 1). Independientemente de la causa subyacente, la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial son comunes en la ERC. (11–13)

La ERC puede ser el resultado de procesos agudos en cualquiera de sus tres categorías, ya sea prerrenal, donde hay una disminución de la presión de la perfusión renal; renal intrínseca, debido a patología de los vasos, glomérulos o túbulos-intersticio; o postrrenal, generalmente debido a obstrucción. (14)

Tabla 1. Etiología de la ERC y ERCT en niños y adolescentes. Tomado del artículo “Averting the legacy of kidney disease: Focus on childhood” Ingelfinger JR, et.al. (2016). (13)

ERC		ERCT	
Etiología	Rango (%)	Etiología	Rango (%)
CAKUT	48-59	CAKUT	34-43
GN	5-14	GN	15-29
Hipertensión	10-19	Hipertensión	12-22
SUH	2-6	SUH	2-6
Cistitis	5-9	Cistitis	6-12
Isquemia	2-4	Isquemia	2

CAKUT: Anomalías congénitas del riñón o del tracto urinario; GN: Glomerulonefritis, HN: Hipertensión; SUH: Síndrome urémico hemolítico; SN: Síndrome nefrótico.

Con la progresión de la ERC puede llegarse a requerir tratamiento médico conservador o tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. (15) La ERC puede culminar en enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que se caracteriza por TFG menores a 15 ml/min/1.73m², es decir una etapa 5, en la cual es indispensable la terapia de sustitución renal. (8)

2.2. Fisiopatología de la ERC

Por lo general, la naturaleza crónica y la progresión de la enfermedad renal es lenta. La velocidad del flujo sanguíneo normal en una persona sana es de 400 ml/100 g de tejido por minuto, siendo mayor que en el corazón, hígado y cerebro. De tal manera, el riñón se encuentra expuesto a una gran cantidad de sustancias circulantes que pueden resultar potencialmente dañinos. Además, la filtración glomerular depende de una presión intra y transglomerular bastante alta, lo que origina que los capilares glomerulares sean vulnerables a la lesión hemodinámica. Por otra parte, la membrana de filtración glomerular tiene moléculas con carga negativa que sirven como barrera electrostática.

La organización de la microvasculatura de la nefrona y la posición corriente debajo de los túbulos renales con respecto a los glomérulos no solo mantiene el equilibrio glomérulo-tubular, sino que también facilita la propagación de la lesión glomerular al compartimiento túbulo-intersticial durante la enfermedad, exponiendo

a las células epiteliales tubulares a un ultrafiltrado anormal. De igual manera, suele haber una disminución en la perfusión sanguínea lo que conduce a un grado de hipoxia, que conlleva a una lesión túbulo-intersticial y remodelado tisular. (12)

La mayoría de las enfermedades glomerulares adquiridas se desencadenan por lesiones inmunomediadas, estrés metabólico y mecánico. En estos casos, el podocito parece ocupar el papel central en la patogenia de la ERC. El *factor de crecimiento transformante β (TGF-β)* y el *factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)* tienen un papel importante en la fibrogénesis glomerular, ya que estimulan a las células glomerulares para la producción de matriz extracelular (punto clave para el progreso de la ERC), inhibiendo la proteasa tisular. (12)

Independientemente de la etiología, la ERC se caracteriza por fibrosis renal. La fibrosis túbulo-intersticial comprende una serie de rasgos característicos que incluyen un infiltrado de células inflamatorias circulantes, un aumento de fibroblastos intersticiales debido al aumento de la proliferación e inducción de la apoptosis de las células del tubulointersticio y la aparición de miofibroblastos. (16)

La proteinuria puede dañar el tubulointersticio a través de diferentes vías que incluyen la toxicidad tubular directa, cambios en el metabolismo epitelial tubular, síntesis inducida de citocinas y quimiocinas y aumento de la expresión de moléculas de adhesión. (17) El exceso en la reabsorción de proteínas en el túbulo proximal provoca una rotura lisosomal y toxicidad tubular directa. Además, al inducir la secreción de quimiocinas, la proteinuria puede inducir la secreción de *TGF-β*, así como la molécula de adhesión vascular 1. Los altos niveles de estas moléculas se han asociado a la formación de infiltrados intersticiales y el grado de fibrosis tubulointersticial (Figura 2). (12)

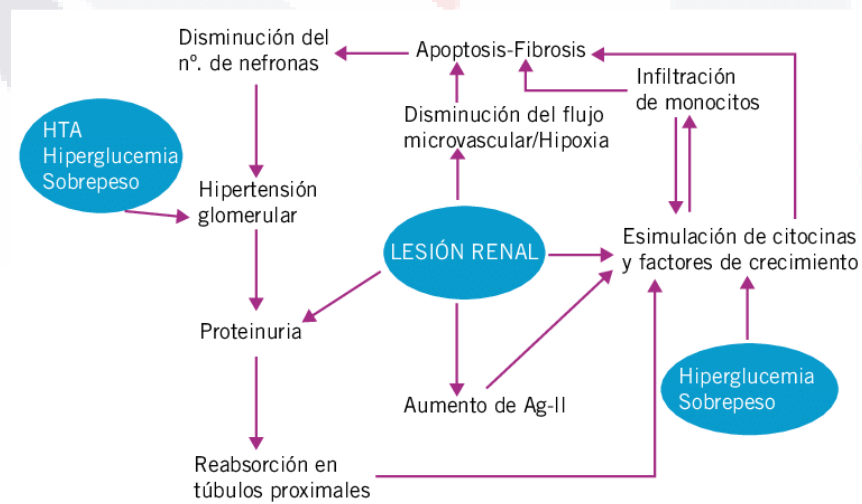


Figura 2. Fisiopatología de la ERC. (18)

2.3. Manifestaciones clínicas de la ERC

La ERC tiene una gran afectación a diversos órganos y sistemas, presentando manifestaciones clínicas muy variadas, lo cual es reflejo de la complejidad de las funciones fisiológicas del riñón y las severas consecuencias que pueden llegar a desencadenarse con la disfunción renal. En fases tempranas no suele haber expresión clínica, por lo que el paciente permanece asintomático, aunque si pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares. La sintomatología llega a presentarse generalmente hasta las etapas 4 o 5. Algunos de los signos y síntomas más comunes de la ERC son la presencia de náuseas, vómitos, pérdida del apetito, fatiga y debilidad, alteraciones del sueño, disminución de la agudeza mental, oliguria, espasmos musculares, edema de miembros inferiores, prurito persistente, dolor precordial debido a pericarditis urémica, disnea por edema pulmonar, hipertensión arterial sistémica, pigmentación de la piel, a la auscultación de campos pulmonares la presencia de frote pericárdico, entre otros (Tabla 2). (14,19)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la ERC. (19)

Sistema nervioso:	Encefalopatía Polineuropatía periférica Disfunción del sistema autónomo	Estado nutricional:	Angiodisplasia de colon Diverticulitis Desnutrición
Sistema hematológico:	Anemia Disfunción plaquetar Hipercoagulabilidad Inmunodeficiencia humoral y celular: Infecciones y neoplasias	Sistema endocrino y metabolismo:	Hiperinsulinemia Resistencia periférica a la insulina Tasas alteradas de: glucagón, TSH, T3, T4, cortisol, LH, FSH, prolactina, GH y leptina
Sistema cardiovascular:	Hipertensión Miocardiopatía Cardiopatía isquémica Pericarditis Vasculopatía periférica Accidentes cerebrovasculares	Esfera sexual:	Disfunción eréctil Amenorrea
Aparato osteoarticular:	Enfermedad ósea de remodelado alto Enfermedad ósea de remodelado bajo Amiloidosis por depósitos de b2microglobulina Artritis gotosa Pseudogota cálcica	Piel:	Prurito Hiperpigmentación Xerosis Pseudoporfiria Foliculitis perforante Calcifilaxis
Sistema respiratorio:	Derrame pleural Edema pulmonar Calcificaciones pulmonares	Psicológicas:	Depresión
Sistema digestivo:	Anorexia Náuseas, vómitos Ascitis Úlcus gastroduodenal	Bioquímicas:	Retención nitrogenada (urea, creatinina) Hiperuricemia Hiponatremia Hipernatremia Hiperpotasemia Hipopotasemia Acidosis metabólica Alcalosis metabólica Hipocalcemia Hiperfosfatemia Tasas alteradas de enzimas cardíacos, hepáticos, pancreáticos y tumorales

2.4. Epidemiología de la ERC

La ERC representa actualmente un problema de salud pública, tanto en México como en todo el mundo, debido al incremento en su incidencia y prevalencia. A nivel mundial se ha estimado que la ERC afecta aproximadamente entre 8 y 15% de la población, afectando en su mayoría a la población de mayor edad, incrementándose el riesgo con el tiempo. (20) Entre 1990 y 2010, en México se

evalúo la carga de la enfermedad de diversos padecimientos crónicos y se observó un incremento de más del 300% de la ERC, afectando ambos sexos y ocupando los primeros lugares de morbilidad y mortalidad. En este sentido, la ERC disminuye la esperanza de vida, deteriora la calidad de vida y causa discapacidad laboral, impactando indirectamente a nivel económico. (21)

La United States Renal Data System (USRDS), reporta una incidencia de ERCT al 2020 de 374.8 casos por millón de población (pmp) y una prevalencia de 2,242 casos pmp. A nivel mundial, en primer lugar se encuentra Taiwán con una prevalencia de ERCT de 3,392 casos pmp, seguidos de Japón y Estados Unidos de América. (22)

En México no existe un registro que permita realizar un análisis epidemiológico de la ERCT. Se estima una prevalencia de 13.5% de DM2, la cual es una de las más altas a nivel mundial. (23) Además, la prevalencia de obesidad y sobrepeso es de 28.9 y 64.9%, respectivamente, por lo que la exposición crónica de estas patologías, aunado a un mayor acceso a los servicios de salud, ha traído como consecuencia un aumento en las complicaciones crónicas, como lo es la ERC. (24) La USRDS ha tomado como representativos del país los datos del Registro de Diálisis y Trasplante del Estado de Jalisco (REDTJAL). De acuerdo con este registro, Jalisco ocupa el 8° lugar a nivel mundial con 1,447 casos pmp en cuanto a prevalencia de ERCT. (22,25)

2.5. Importancia de la ERC en México

La ERC es uno de los principales retos en de la salud pública en nuestro país. El impacto de la ERC es mayor al ser una de las principales causas de muerte. Sin embargo, existen factores de igual o mayor importancia como lo son los años de vida perdidos por discapacidad (DALYs). Dichos factores tienen más impacto en la salud pública del país en comparación a la cuantificación de la muerte o enfermedad por si sola. En caso de México, la ERC atribuida a DM y la ERC de causa desconocida tienen el mayor impacto DALYs a nivel global (Figura 3). (26,27)

Además, los costos de atención de esta patología son alarmantes para cualquier sistema de salud. El IMSS, el cual es la entidad con mayor cobertura en el país, en el año 2014 destinó aproximadamente 13,250 millones de pesos a la ERC, lo que constituye el 15% del gasto total anual de la institución, con un gasto promedio anual por paciente de 381 mil pesos, el cual es el mayor para las patologías atendidas en dicha institución. Con base en el reporte de esa misma institución del año 2017, la ERC representó el tercer lugar en gastos (10,326 millones de pesos [mdp]) solo por debajo de DM (41,368 mdp) e HAS (22,313 mdp), considerando que los pacientes atendidos por ERC fueron 69,267, mientras que los pacientes con DM fueron 2,872 millones e HAS 4,553 millones, mientras que el

costo por paciente en dicho año fue el mayor reportándose en 149,302 pesos seguido de cáncer de mama con 53,345 pesos. (28)

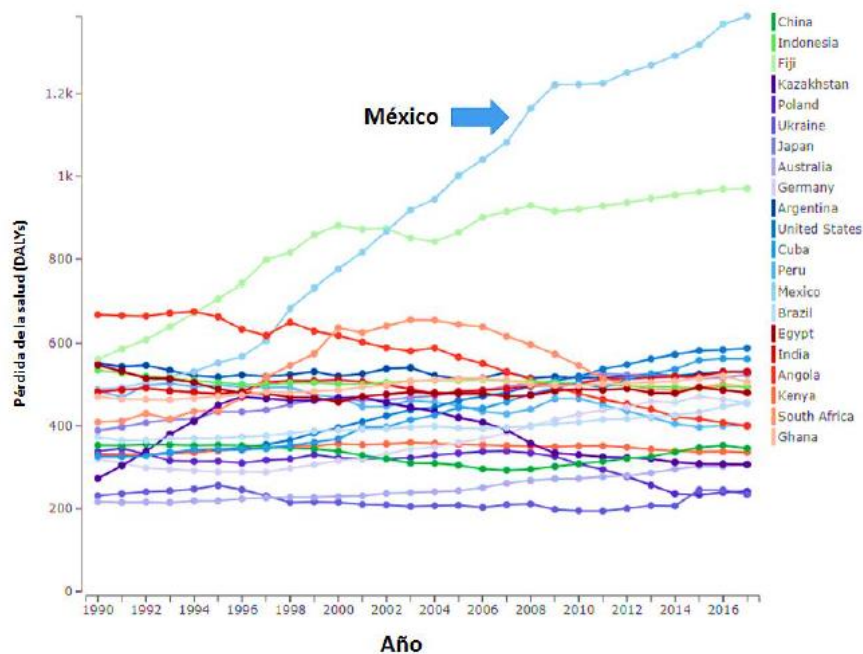


Figura 3. Pérdida de salud medido con escala DALYs (Años perdidos ajustados) atribuido a ERC y su impacto entre los años 1990 y 2016. (26)

2.6. Registro estatal único de ERC en Aguascalientes

A partir de junio de 2018 en el estado de Aguascalientes se creó un registro estatal de ERC bajo la dirección del Instituto de Servicios de Salud del Estado, en las cuales participan instituciones de salud en el estado (IMSS, ISSSTE, ISSEA y sector privado), quienes establecieron el compromiso de reportar a los pacientes que actualmente se encuentren en tratamiento sustitutivo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal). En el mismo sistema se inició un registro de biopsia renal el cual incluye todas las biopsias realizadas en el estado de Aguascalientes de riñones nativos desde el año 2012. (3)

2.6.1. Prevalencia de ERCT en el estado

Este registro mostró en su última actualización de 2020, una alta prevalencia de ERCT con una tasa de 1,883 casos pmp en sustitución renal y 914 casos con trasplante renal. La prevalencia de ERC en diálisis peritoneal y hemodiálisis es de 1,325 casos pmp. Tomando en cuenta trasplante renal, la prevalencia es 1,976 pmp. (3) Esta prevalencia es una de las mayores en el mundo, comparado con los registros de la USRDS, que ubican al estado de Aguascalientes en noveno lugar a nivel mundial (Figura 4). (29)

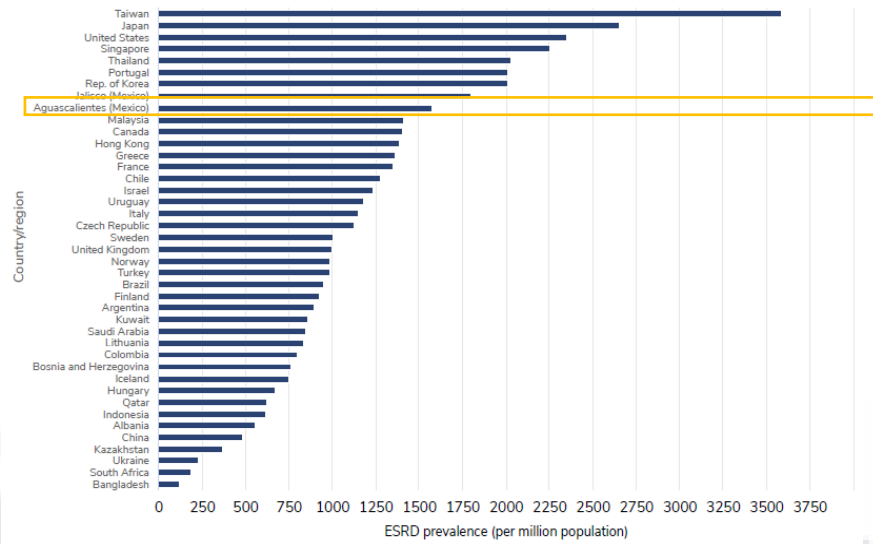


Figura 4. Prevalencia de ERC en diálisis (USRDS 2020). (29)

2.6.2. Prevalencia de ERC en los municipios de Aguascalientes

El municipio del Aguascalientes con mayor prevalencia es Calvillo con 2,923.83 casos pmp, seguido de la capital con 2,533.51 casos pmp, esto probablemente debido a que los habitantes de otros municipios acuden a la capital a recibir atención; posteriormente se encuentran Pabellón de Arteaga con 837.34 casos pmp y Rincón de Romos con 849.02 casos pmp. En el resto de los municipios se reporta una prevalencia menor, ubicando al final de la lista al municipio de San José de Gracia con 99.48 casos pmp (Figura 5). (3)

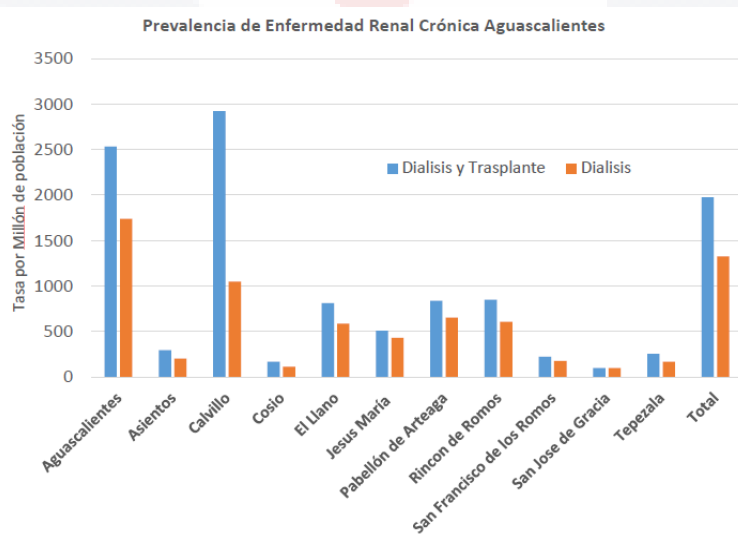


Figura 5. Prevalencia de ERC en Aguascalientes con terapia renal sustitutiva. (3)

2.6.3. Grupos de edad y sexo

La edad promedio de los pacientes en terapia de sustitución renal en el estado de Aguascalientes es de 45.5 (\pm 17.9) años. Sin embargo, al observar la distribución de la prevalencia de ERC por grupo etario es posible apreciar una distribución bimodal siendo la máxima prevalencia entre los 20 y los 40 años, seguido del grupo de los 50 a los 70. El primer pico de prevalencia está relacionado con ERC de causa desconocida, mientras que el segundo pico se relaciona con el desarrollo de la enfermedad secundaria a enfermedades crónicas, como es el caso de la DM2. En cuanto a la distribución por sexo la ERC en el estado de Aguascalientes afecta con mayor frecuencia a hombres (61%) (Figura 6). (3)

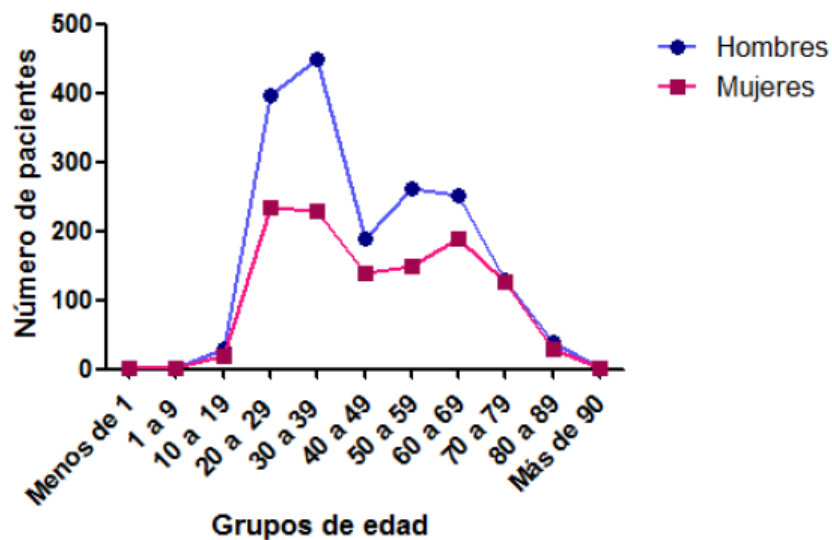


Figura 6. Distribución de los pacientes prevalentes con ERC en el Estado de Aguascalientes por grupo etario y sexo. (3)

2.6.4. Causas más frecuentes de ERCT en Aguascalientes

En Aguascalientes de acuerdo con los resultados obtenidos por el registro estatal, la causa con mayor prevalencia de ERCT en terapia de sustitución, es la clasificada como “etiología desconocida” siendo el 53 %, seguida de DM2 con 22% e HAS con el 11.3 % (Figura 7). Las causas de ERCT difieren según el grupo de edad afectado. La edad promedio de los pacientes con ERCT de causa desconocida es de 39.1 años, mientras que los pacientes con DM2 fue de 59 años. (3)

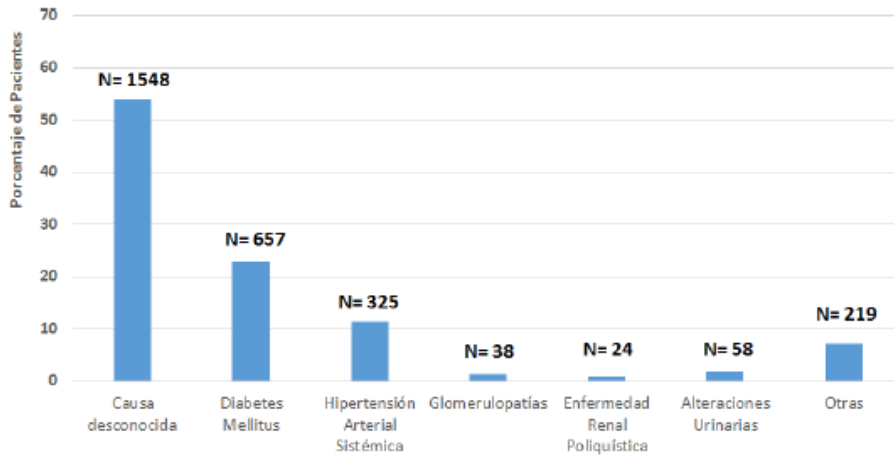


Figura 7. Causas de la ERC en el estado de Aguascalientes. (3)

2.7. Estudio piloto de escrutinio de ERC en el municipio de Calvillo

Debido a la alta prevalencia de la enfermedad reportada en el REUDERC, sobre todo entre las edades de 20 a 40 años con ERCT, se decidió realizar un estudio piloto para la detección temprana de la patología. Tomando en cuenta este grupo de edad con etiología desconocida, se decidió iniciar el estudio en personas con 10 años menos a la edad promedio mencionada, antes de la presentación clínica de la ERCT para la detección de estadios tempranos y retrasar su progresión. El estudio se llevó a cabo durante el año 2020, donde se visitaron cinco comunidades del municipio de Calvillo, incluyendo un total de 513 adolescentes. (3,4)

Para el estudio, en primera instancia se hizo la toma de medidas antropométricas de cada uno de los alumnos (peso, talla y circunferencia abdominal), se les tomó la presión arterial y posteriormente se recolectó una muestra de sangre venosa periférica y orina. Con dichas muestras se midió la presencia de proteínas en orina, la creatinina sérica y se calculó el índice albúmina-creatinina. Además, se aplicó un cuestionario sobre los factores de riesgo para el desarrollo de ERC tanto a padres como a los mismos alumnos. (4)

2.7.1. Resultados del estudio piloto

Los primeros resultados arrojaron que el promedio de edad de los alumnos estudiados fue de 13.5 años. Del total de pacientes, 40 adolescentes fueron detectados con probable ERC (7.7%); de ellos el 4% (n=21) presentaron albuminuria aislada (un índice albúmina/creatinina >30 mg/gr) y 3.7% (n=19) presentó albuminuria persistente y únicamente dos presentaron una TFG < 75 ml/min. De los dos pacientes que tenían una TFG baja, solo se ratificó uno con una TFG de 43 ml/min.

2.7.2. Factores de riesgo relevantes

Los cuestionarios aplicados a los participantes y su familia permitieron detectar como factores de riesgo significativos la cercanía de la casa del paciente a cultivos de maíz (RM 4.1, IC95% 1.39 – 11.9, $p=0.01$), utilización de pesticidas en el trabajo del padre (RM 3.5, IC95% 1.24 – 10.1, $p=0.01$), historia familiar de ERC (RM 3.3, IC95% 1.14 – 9.6, $p=0.02$) y anomalías en la presión arterial (presión arterial elevada o hipertensión en toma aislada) (RM 2.6, IC95% 1.02 – 6.5, $p=0.04$). Como factores protectores, el índice de masa corporal (RM 0.8, IC95% 0.7 – 0.9, $p=0.02$) y el tener lactancia materna (RM 0.16, IC95% 0.05 – 0.4, $p<0.01$).

Debido a que el estudio piloto solo se realizó en una zona rural del municipio de Calvillo, no fue posible compararlo con otro grupo con diferentes exposiciones. Respecto a esas zonas, son altas en flúor y otros metales pesados, los cuales han sido reportados en estudios previos. (30–32)

Estos datos, sumados a lo reportado en el registro estatal, orientan a la teoría de que estos pacientes pueden tener un factor ambiental o genético relacionado al desarrollo de la ERC en el estado de Aguascalientes.

2.8. Marcadores moleculares

El Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores de NIH introdujo el término “biomarcador” en el año 2001 como “una característica que se mide objetivamente y se evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Las variaciones en los procesos biológicos ocasionan cambios en el biomarcador que pueden ser medidos de forma objetiva. Los biomarcadores de lesiones sensibles y fácilmente cuantificables pueden influir en cada fase de la toma de decisiones clínicas y en la evaluación preclínica. (33)

Idealmente un biomarcador debe no ser invasivo, su detección debe ser fácil mediante muestras accesibles, como lo es sangre y orina, y su determinación debe ser rápida, además de ser sensible y específico, y no debe ser costoso para permitir su aplicación universal. Su proceso de desarrollo se divide en una fase preclínica, su validación posterior y la comprobación del impacto sobre la determinación de la incidencia y complicaciones de la enfermedad. (33)

La orina contiene una gran cantidad de información biológica que podría ser una fuente ideal de biomarcadores no invasivos de la ERC. (34) Es considerada frecuentemente como un lugar para el almacenamiento de desechos, muchas veces estos materiales son objetos eliminados del mecanismo de homeostasis de la sangre, sin embargo, se ha descuidado durante mucho tiempo el estudio de biomarcadores de enfermedades en este fluido. (5) Es un fluido fácil de obtener y

podría contener marcadores específicos renales, sin embargo, éstos están expuestos a mayor degradación y su concentración puede cambiar en función del volumen urinario y el estado de hidratación del paciente. (35)

La proteómica urinaria ha surgido progresivamente en el descubrimiento de biomarcadores de enfermedades. El proteoma comprende el conjunto completo de proteínas expresadas en una muestra biológica. Aproximadamente el 70% del proteoma urinario proviene del tracto urogenital, y se espera que el 30% restante sea de origen sistémica. Este proteoma está cerca del fenotipo clínico y representa eventos tanto agudos como crónicos. Por lo tanto, la proteómica urinaria se ha aplicado en los últimos años con el fin de identificar marcadores de diferentes enfermedades, su diagnóstico y su capacidad de respuesta. (36)

2.8.1. Marcadores de ERC

Existe una escasez de marcadores sensibles y específicos para la detección y predicción temprana de la progresión de la ERC. En ausencia de marcadores confirmatorios sensibles y específicos para identificar de manera confiable la ERC, la biopsia renal sigue siendo el estándar de oro diagnóstico. La biopsia no solo es invasiva, sino que también es aplicable a una minoría de pacientes. (37)

Los marcadores de progresión de esta patología más comúnmente empleados son las fórmulas para estimar la TFG y la medición de proteinuria, sin embargo, estas estimaciones reflejan cambios funcionales tardíos y no alteraciones estructurales tempranas en el riñón que identificaran daños sutiles. Asimismo, estos marcadores se confunden o pueden variar dependiendo de la edad, sexo, raza, masa muscular, metabolismo muscular, estado de hidratación y medicamentos que utilice el paciente. (38)

La proteinuria se ha utilizado como marcador de progresión de la ERC; puede representar un marcador temprano de lesión renal que produce una disminución de la función renal. Sin embargo, una gran cantidad de mecanismos fisiopatológicos glomerulares, tubulares e intersticiales pueden conducir a la proteinuria, por lo que es difícil distinguir entre los diferentes tipos de enfermedad renal proteinúrica y tiene una capacidad limitada en la predicción de la progresión de la enfermedad y la determinación de la eficacia terapéutica. Además, es importante señalar que ninguno de estos marcadores está relacionado con la fisiopatología molecular, sino que representa una consecuencia de un daño sustancial al riñón. (36,38)

La búsqueda de marcadores tempranos de ERC representa un área intensa de investigación contemporánea. La aplicación de tecnología innovadora como la genómica funcional y la proteómica ha descubierto nuevos candidatos que se sugieren como marcadores predictivos de ERC. Dentro de los más prometedores en orina se encuentran la *lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)*,

la molécula 1 de lesión renal (KIM-1), la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), la alfa-1-anticimotripsina (*SerpinA3*) y *Hsp72*. En cambio, los candidatos incluidos en proteínas plasmáticas son la dimetilarginina asimétrica (ADMA), adiponectina, apoproteína A-IV (*apoA-IV*) y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (*FGF23*). (6,38) Por lo tanto, existe la necesidad de búsqueda de nuevos marcadores que permitan una detección temprana más precisa de la disfunción renal, lo que puede conducir a detener la progresión de ésta. (38)

Un estudio realizado por Sánchez Navarro y colaboradores en el año 2019 identificaron a la *SerpinA3* y *Hsp72* en orina de animales con ERC. Se pudo observar una elevación temprana y progresiva de ambas proteínas urinarias. En el estudio se utilizaron ratas winstar, las cuales fueron sometidas a nefrectomía derecha e isquemia renal izquierda unilateral durante 45 min. Los niveles de *SerpinA3* y *Hsp72* urinarios fueron asociados de forma independiente y positiva con la fibrosis renal. Además, se incluyeron pacientes con patologías renales (glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefritis lúpica y vasculitis asociada a ANCA). Los resultados arrojaron que la transición de lesión renal aguda a ERC se detectó oportunamente por un aumento progresivo de los niveles de *SerpinA3u*, los cuales se elevaron a partir del primer mes, incluso antes de la aparición de la proteinuria, evento que no se detectó en la orina del grupo control. Asimismo, hubo una correlación significativa entre la fibrosis renal y los niveles de la *SerpinA3u*. Por otro lado, en el grupo de pacientes con algún tipo de lesión renal de las antes mencionadas, se observó que tanto la *SerpinA3*, *Hsp72* urinaria, la creatinina sérica y la proteinuria se asocian de manera independiente al grado de fibrosis intersticial. (6)

2.8.2. *SerpinA3*

La *SerpinA3* (Serpin Family A Member 3; NCBI: código de acceso *NG_012879.1*) también conocida como alfa-1-anticimotripsina, es un gen codificador de proteínas, ubicada en el brazo q en el cromosoma 14. (39) Los polimorfismos en esta proteína parecen ser específicos de tejido e influyen en la dirección de la proteasa. La proteína codificada por este gen es un inhibidor de la proteasa plasmática y miembro de la clase de inhibidores de la serina proteasa. Tiene una estructura tridimensional característica, con un modo de acción denominado inhibición similar a sustrato suicida (Figura 8). Es un miembro de la superfamilia de las serpinas que contiene 36 genes codificadores de proteínas. Hasta la fecha han sido identificadas 34 serpinas de 9 clases en humanos, entre las que se encuentra la *SerpinA3*. Se involucra en una amplia gama de procesos biológicos, como la coagulación, la inflamación, regulación de la apoptosis y la cicatrización o fibrosis. Los procesos biológicos en los que se encuentra involucrada son en la respuesta de fase aguda, respuesta inflamatoria, en el mantenimiento del

epitelio gastrointestinal, la regulación negativa de la actividad endopeptidasa, desgranulación de neutrófilos, desgranulación plaquetaria y regulación del proceso metabólico de los lípidos. (40)

La *SerpinA3* es una proteína de cuya concentración puede aumentar hasta 5 veces durante la inflamación, además de ser secretada en la circulación durante la inflamación tanto aguda como crónica. Además, contribuye a la reparación de heridas al digerir las proteínas de la matriz extracelular y liberar factores de crecimiento y promover la agregación plaquetaria. Su expresión se ha visto en diferentes tejidos como en la retina, riñón, hígado y páncreas, incluso, algunos estudios han reportado su presencia en placenta. (6,41–43)

La *SerpinA3* ha estado implicada en diferentes patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Alzheimer, Parkinson, fibrosis quística, enfermedad cerebrovascular, hemorragia cerebral y recientemente ha sido identificada tanto en lesión renal aguda como en ERC. Aunque la función fisiológica de la *SerpinA3* no está clara, puede inhibir la catepsina G de los neutrófilos y la quinasa de los mastocitos, los cuales pueden convertir la angiotensina I en la angiotensina II activa. Algunos estudios han demostrado que la *SerpinA3* se ha visto elevada en los glomérulos y el tubulointersticio de pacientes con ERC. (41)

El estudio realizado por Sánchez Navarro y colaboradores, en un modelo animal de ratas se encontró que la *SerpinA3* aparece en la orina de forma temprana cuando aún no hay proteinuria ni algún otro signo de daño glomerular. Además de que los niveles de *SerpinA3u* se correlacionaron positivamente con la fibrosis renal de forma independiente a los niveles de *SerpinA3* sérico de pacientes voluntarios sanos y enfermos. De igual forma, se observó un aumento significativo en pacientes con ERC o glomerulopatías tales como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) primaria y secundaria, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa, glomerulonefritis membranosa, nefropatía por IgA, nefropatía diabética y nefritis lúpica. (6)

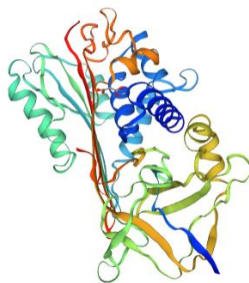


Figura 8. Estructura tridimensional de alfa-1-antitripsina. *Homo sapiens*. 423 aminoácidos (aa). (44)

2.8.3. Hsp72

Las proteínas de choque térmico como *Hsp72*, son una familia de proteínas intracelulares que se expresan constitutivamente, altamente conservadas con funciones que resultan críticas en el mantenimiento de la homeostasis celular y en la protección de las células en condiciones estresantes, incluido el estrés térmico, oxidativo y químico (Figura 9). (45) La *Hsp72* es la principal proteína de choque térmico inducible que desempeña un papel fundamental en el sistema de control de calidad de las proteínas mal plegadas y controla la orientación de las proteínas para su posterior degradación. También, previene la muerte celular inducida por tensiones apoptóticas como el choque térmico, irradiación ionizante, *TNF- α* e isquemia. (46)

La *Hsp72* urinaria se ha establecido como un biomarcador confiable para la detección temprana de lesión renal aguda, además de ser suficientemente sensible para estadificar los grados de lesión tubular y recuperación. (6) En algunos estudios se ha observado un aumento significativo de *Hsp72u* en pacientes diagnosticados con lesión renal aguda 48 horas antes de que haya elevación de creatinina sérica. Debido a esto, los niveles urinarios de *Hsp72* aumentan dependiendo del tiempo de isquemia producida en el riñón, lo que sugiere que la inducción de esta proteína en el riñón es proporcional al grado de daño. Se ha demostrado que el aumento de los niveles urinarios de *Hsp72* precedió al aumento de la creatinina sérica y la reducción del volumen urinario en hasta 3 días y aunque hay otros marcadores evaluados que han mostrado una capacidad similar, *Hsp72* fue claramente superior por ser detectable de forma más temprana, así como ser extremadamente sensible y específico. En un estudio se demostró que los niveles urinarios de *Hsp72* estaban aumentados en pacientes con ERC estadios 4 y 5 en comparación con la población sana. (47–49)

Las *Hsp* extracelulares han sido consideradas como señal de peligro, en donde las moléculas se liberan bajo un estrés patológico o fisiológico activando el sistema inmunológico. Las células presentadoras de antígenos que reconocen las *Hsp* a través de receptores tipo Toll, esto provoca la liberación de citocinas inflamatorias y se activa el *factor nuclear kappa β (NF- $K\beta$)*, iniciando la respuesta inmune adaptativa y la presentación de células T citotóxicas, además de la producción de citocinas proinflamatorias. (50)

Por otra parte, se ha demostrado que *Hsp72* atenúa la fibrosis renal inducida por obstrucción ureteral unilateral. Un estudio demostró que se produjo una mayor expresión de *Hsp72* en riñones humanos fibróticos, aunque no se conoce si *Hsp72* tiene efectos directos sobre la proliferación de los fibroblastos en la evolución de la fibrosis renal. (49)

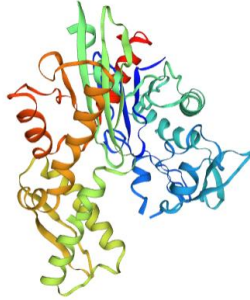


Figura 9. Estructura tridimensional de proteína Hsp72 de 70 kDa relacionada con el choque térmico. *Homo sapiens*. 639 aa. (51)

2.8.4. FGF23

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son una superfamilia de péptidos relacionados estructuralmente de 150 a 300 aa con un núcleo conservado de 120 aa. Existen 22 miembros divididos en 7 subfamilias basadas en secuencias y propiedades funcionales. Por lo general, afectan la morfogénesis, la organogénesis y el desarrollo y reparación. (52)

El gen *FGF23* se encuentra en el cromosoma 12 y está compuesto por 3 exones separados y 2 intrones que codifican a una glicoproteína de 32 kDa con 251 aa. El *FGF23* es una proteína secretada principalmente por osteocitos, comprometido en el eje hueso-riñón, la regulación del metabolismo del calcio-fosfato y las implicaciones para los resultados de la ERC. (53,54) A nivel renal, el *FGF23* induce fosfaturia al disminuir la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, reduce los niveles circulantes de calcitriol inhibiendo la 1- α hidrolasa y estimulando la 24-hidroxilasa en el riñón, e inhibe la secreción de la hormona paratiroidea. Los niveles de *FGF23* circulante aumentan progresivamente a medida que disminuye la TFG, comenzando en las primeras etapas de la ERC. Además, se ha observado una estrecha asociación entre *FGF23* y resultados no deseados como una alta incidencia de infecciones, hospitalizaciones, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte en pacientes con ERC. (55)

Los pacientes con ERC presentan niveles muy elevados de *FGF23*. La ERC es la principal causa de un aumento secundario del nivel de *FGF23* sérico. A partir de las primeras etapas de la enfermedad, el aumento de *FGF23* mejora la excreción urinaria de fosfato, que compensa la filtración reducida del mismo. Asimismo, *FGF23* y el fosfato se han asociado de forma independiente con la progresión de la enfermedad renal. Por lo tanto, el *FGF23* no solo es consecuencia de la ERC sino también de su progresión. Es por lo que debe ser considerada una toxina urémica importante debido a su asociación con diversas complicaciones. (54)

Los mecanismos propuestos de este factor incluyen una disminución en el aclaramiento, un aumento compensatorio en respuesta a la hiperfosfatemia o una respuesta a la terapia con vitamina D. Algunos estudios han señalado de forma independiente la progresión de la ERC después del ajuste por edad, sexo, TFG, proteinuria y niveles séricos de calcio, fosfato y hormona paratiroidea. Aunque resulta prometedor, aún se necesitan estudios adicionales para la comprobación de este factor como un posible biomarcador significativo. (38)



Figura 10. Estructura tridimensional de proteína FGF23 de 32 kDa. Homo sapiens. 251 aa. (56)

2.9. Estudios previos

La cantidad de estudios previos relacionados a la búsqueda de biomarcadores de daño temprano renal encontrados en la literatura es limitada y la mayoría de ellos se orientan a enfermedades glomerulares o a enfermedades crónicas degenerativas que desencadenan la ERC (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios previos sobre identificación de biomarcadores potenciales de ERC. (6,57–59)

Estudio, año	Diseño, n	Objetivo	Hallazgos	Marcadores significativos identificados	Análisis
Wang, 2017	30 GSFS 30 controles 30 ECM	Identificar marcadores proteómicos en la orina de pacientes con síndrome nefrótico.	-809 proteínas identificadas. -13 posiblemente asociadas a patología renal. -Tras la validación Ubiquitina-60S fue la única ↑ en GSFS.	Ubiquitina-60S	-No se ha sometido a revaloración. -Es una proteína ubicua. -Biomarcador para síndrome nefrótico.

Varghese, 2007	32 GSFS, lupus, ECM y nefropatía diabética.	Identificar biomarcadores proteicos para diagnosticar enfermedades glomerulares.	-90 proteínas identificadas -No se identificaron biomarcadores potenciales diferenciadores de enfermedades.	Ninguno significativo	-No se ha sometido a revaloración. -No se pudo identificar algún biomarcador potencial. -No es un estudio específico para ERC.
Wanigasuriya, 2017	37 ERC etiología desconocida.	Identificar nuevos biomarcadores urinarios en pacientes con ERC y exposición a metales pesados.	- Se identificó fibrinógeno, clusterina, cistatina-C, β 2-microglobulina	Fibrinógeno y β 2-microglobulina	- No se ha sometido a revaloración. - Relacionado más a factores ambientales.
Sánchez Navarro, 2019	36 ratas winstar machos. 47 personas con enfermedad glomerular. 20 controles.	Identificar un biomarcador no invasivo oportuno para la detección de ERC.	-Se identificó <i>SerpinA3</i> , <i>SerpinC1</i> , quininógeno T, fetuina b, queratina tipo 1, <i>Hsp72</i> .	<i>SerpinA3</i> <i>Hsp72</i>	- Se analizó tanto en ratas como en personas con alguna enfermedad renal. - Las proteínas no se encontraron en controles sanos. - Específico para ERC.

ECM: Enfermedad por cambios mínimos; GSFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la ERC representa una de las principales causas directas o coadyuvantes de muerte y años de vida perdidos por discapacidad tanto a nivel mundial como en nuestro país. En México, la alta frecuencia de enfermedades crónico degenerativas contribuye a la elevada prevalencia de la ERC, sin embargo, las causas no atribuidas a enfermedades crónicas han aumentado de forma importante. (60)

En el REUDERC de Aguascalientes se ha reportado una alta prevalencia de ERC, en el cual se reportan dos picos de prevalencia a destacar, uno es de los 50 a 70 años, que se debe principalmente a enfermedades crónico degenerativas, y un segundo pico que va de los 20 a 40 años, donde se destaca la etiología “desconocida”. (3)

La ERC de causa desconocida es probablemente la patología renal con mayor impacto en los indicadores de pérdida de la salud en países subdesarrollados, ya que principalmente afecta a la población joven y de sexo masculino en edad laboral. Los mecanismos que se han propuesto que ocasionan el daño renal son la deshidratación, la exposición a metales pesados, fármacos neurotóxicos y pesticidas, sin embargo se desconoce con precisión los factores que desencadenan la patología. (61)

Durante el año 2020 se realizó un estudio piloto con el fin de detectar de forma temprana casos de ERC, al menos 10 años antes de la presentación de manifestaciones clínicas de la ERCT, retrasar su progresión a etapas más avanzadas e identificar factores de riesgo que pudiesen estar implicados en la etiología de la enfermedad. Se visitaron cinco comunidades del municipio de Calvillo, Aguascalientes, donde participaron 513 pacientes, con un promedio de edad de 13.5 años, en el cual se detectó una alta incidencia de albuminuria persistente en adolescentes. Debido al análisis de lo reportado en los cuestionarios de factores de riesgo y lo presentado en el REUDERC, es posible que la etiología este orientada a causas ambientales o genéticas. (4)

Tanto en México como en Aguascalientes no existe un método de detección temprana de ERC, por lo que es necesaria la implementación de un método de escrutinio fácil de realizar, no invasivo para detectar el mayor número de casos posibles de daño renal y frenar su progresión a ERCT.

Algunos de los marcadores urinarios identificados en estudios anteriores como la *SerpinA3*, *Hsp72* y *FGF23*, en población adolescente podrían orientarnos a la detección temprana ERC y, por lo tanto, retrasar su avance a etapas terminales. Con base en lo anterior, en el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿La SerpinA3 y Hsp72 urinarias y el FGF23 sérico pueden ser indicadores de daño tubulointersticial en pacientes adolescentes con albuminuria persistente o baja TFG?

4. JUSTIFICACIÓN

Es importante abordar este tema debido a que la ERC es considerada como una enfermedad catastrófica y silente que genera elevados gastos en los costos de atención y, su presencia en adultos jóvenes tiene una prevalencia alarmante en nuestro país, desconociendo los factores desencadenantes.

En Aguascalientes se ha reportado una alta prevalencia de ERC de etiología desconocida al igual que una alta incidencia de albuminuria persistente en los adolescentes, por lo que puede existir una relación entre ambos. Sin embargo, en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nuestro país y en el estado no existe ningún programa encaminado al escrutinio de esta enfermedad a pesar de la alta prevalencia reportada, por lo que se requieren esfuerzos para la identificación temprana de la enfermedad y de esta forma retrasar su progresión a ERCT.

Las proteínas *Serpina3* y el *Hsp72* urinarias en el 2019 fueron identificadas en un modelo animal de ratas en presencia de fibrosis renal durante las primeras etapas de la patología. Además, se ha observado que *FGF23* sérico se eleva partir de las primeras etapas de la enfermedad y durante su progresión.

Con todo lo reportado anteriormente es posible que exista una asociación entre la *Serpina3*, *Hsp72* urinarias y *FGF23* sérico con la presencia de la albuminuria reportada en adolescentes.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Evaluar la asociación de *Serpina3* y *Hsp72* en orina y *FGF23* en suero de pacientes con albuminuria persistente o TFG baja.

5.2. Objetivos específicos

- Caracterizar clínicamente a los pacientes adolescentes con albuminuria o una TFG baja.
- Cuantificar los niveles de las proteínas *Serpina3* y *Hsp72* en orina y *FGF23* en suero de pacientes adolescentes con albuminuria o una TFG baja.
- Comparar los niveles de *Serpina3* y *Hsp72* urinarios y *FGF23* sérico en 4 grupos diferentes (albuminuria aislada, albuminuria persistente, control positivo (glomerulopatías) y control negativo (sin albuminuria o TFG baja).

6. HIPÓTESIS

6.1. Hipótesis de investigación (H1)

- La *Serpina3* estará presente en orina de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria o TFG baja.
- El *Hsp72* estará presente en orina de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria y/o TFG baja.
- El *FGF23* estará presente en suero de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria y/o TFG baja.

6.2. Hipótesis nula (H0)

- La *SerpinA3* no estará presente en orina de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria y/o TFG baja.
- El *Hsp72* no estará presente en orina de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria y/o TFG baja.
- El *FGF23* no estará presente en suero de pacientes con albuminuria persistente y/o una baja TFG en comparación de pacientes sin albuminuria y/o TFG baja.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio.** Estudio de tipo transversal, analítico y descriptivo.
- **Sede del estudio.** Estado de Aguascalientes / Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- **Universo de estudio.** Pacientes adolescentes con albuminuria y/o TFG baja en el estado de Aguascalientes.
- **Tipo de muestreo.** No probabilístico. En caso de los controles sanos se utilizó un muestreo probabilístico aleatorio simple.
- **Tamaño de la muestra.** El cálculo de la muestra se realizó con base a lo reportado en el estudio piloto de detección de ERC donde se analizaron 513 pacientes, con un porcentaje de pacientes con albuminuria de 7.7%. (4) Se calculó con un nivel de confianza del 90% permitiendo un margen de error de hasta el 10%, obteniendo una muestra de 17 pacientes por grupo. Se consideró aumentar la muestra a 25 pacientes por grupo para mayor confiabilidad.

$$n = \frac{(Z\alpha^2)(PQ)}{T^2} = \frac{(1.65)^2(0.07)(0.93)}{0.1^2} = \frac{(2.7225)(0.0651)}{0.01} = \frac{0.177234}{0.01} = 17.72$$

Se dividieron en cuatro grupos:

- Albuminuria aislada.
- Albuminuria persistente.
- Control positivo (pacientes con ERC sin método de sustitución renal).
- Control negativo (pacientes sin albuminuria y/o TFG baja).

7.1. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes adolescentes que presenten albuminuria aislada y/o TFG baja.
 - Pacientes adolescentes que presente albuminuria persistente y/o TFG baja.

- Pacientes con ERC previamente establecida sin algún método de sustitución de la función renal.
- Pacientes controles sanos de 12 a 19 años sin albuminuria y/o TFG baja.
- **Criterios de exclusión:**
 - Estar en algún método de sustitución de la función renal (hemodiálisis, diálisis o trasplante).
 - Tener fiebre o datos de infección de vías urinarias (ardor al orinar, frecuencia, etc.).
- **Criterios de eliminación:**
 - Paciente que decida dejar de participar en el estudio.

7.2. Variables

- **Variables dependientes.** *SerpinA3u, Hsp72u y FGF23 sérico.*
- **Variables independientes.** Cuatro grupos: Albuminuria aislada, albuminuria persistente, control positivo (glomerulopatías), control negativo (aparentemente sanos).
- **Variables intervinientes.** Edad, sexo, estadio de falla renal o TFG, síndrome nefrótico, peso, circunferencia abdominal, enfermedades crónicas, presión arterial, infecciones virales (VIH, VHB, VHC), fármacos o sustancias nefrotóxicas.

7.3. Operacionalización de variables

Tabla 4. Definición operacional de las variables.

Variable	Definición operacional	Tipo y característica de la variable	Escala de medición	Unidad de medida
SerpinA3	Inhibidor de la serina proteasa que se involucra en una amplia gama de procesos biológicos, como la coagulación, la inflamación y la cicatrización o fibrosis. Proteína de choque térmico inducible que desempeña un papel	Cuantitativa	Falta por definir rangos	pg/ml
Hsp72	en muchas actividades celulares, incluida la síntesis de proteínas, su plegamiento y	Cuantitativa	Falta por definir rangos	pg/ml

FGF23	translocación en orgánulos. Regulador de la homeostasis del fosfato. En daño renal comienza a incrementarse su síntesis en osteoblastos y osteocitos.	Cuantitativa	Falta por definir rangos	pg/ml
Albuminuria	Resultado entre la albúmina y la creatinina en orina. Es una estimación con base a una fórmula (Schwartz) validada en múltiples poblaciones. La TFG es el fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cuantitativo	Micro: 30-300 Macro: >300	mg/g
Tasa de filtración glomerular		Cuantitativo	Estadios 1: >90 2: 60-89 3a: 45-59 3b: 30-44 4: 15- 29 5: <15	ml/min/1.73 m ²
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Cuantitativa Continua	0-10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 71-80 >80	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen al ser humano como hombre y mujer.	Cualitativa	Femenino Masculino	NA
Síndrome nefrótico	Excreción urinaria de > 3 g de proteína al día debida a un trastorno en del glomérulo, más edema e hipoalbuminemia.	Cualitativo	Positivo Negativo	Gramos
Peso	Parámetro imprescindible para la valoración del crecimiento, el desarrollo y el estado	Cuantitativo	Variable	Kilogramos

Circunferencia abdominal	nutricional del individuo. Medida antropométrica de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico (cicatriz umbilical).	Cuantitativo	Variable	Centímetros
Enfermedades crónicas	Enfermedad o afección que por lo general dura 3 meses o más, y es posible que empeore con el tiempo.	Cualitativo	Presentes Ausentes	NA
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre que circula contra las paredes de las arterias.	Cuantitativo	Estadios 1: 140-159/90-99 2: 160-179/100-109 3: 180-209/110-119 4: >210/>120	mmHg
Infecciones virales	Enfermedad causada por un virus.	Cualitativo	Reactivo No reactivo	NA
Fármacos nefrotóxicos	Toda estructura química que, situada en el sistema renal, es capaz de producir daño y desequilibrios en sus aspectos morfológicos y fisiológicos que conducen a lesión del órgano.	Cualitativo	Positivo Negativo	NA

7.4. Recolección de la Información y metodología

Los datos se obtuvieron de los pacientes adolescentes identificados mediante escrutinio en nuestro estado con albuminuria o baja TFG (calculada por la fórmula Schwartz modificada) derivados del estudio de detección de ERC a los cuales se les realizó una segunda toma de muestra para la asignación de grupos a albuminuria aislada o albuminuria persistente. Los pacientes del grupo control positivo se reclutaron de la consulta externa de glomerulopatías del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

7.4.1. Recolección de muestras de pacientes

Se extrajeron dos muestras de sangre venosa periférica tras 12 horas de ayuno nocturno, una para la extracción de ADN para su análisis en estudios posteriores y la segunda para la separación del suero mediante la centrifugación de

las muestras a 5000 revoluciones por minuto, el cual se almacenó en tres alícuotas de 1500 µL cada una a -80°C. Además, se recolectó una muestra de la primera orina de la mañana con la cual se realizaron tres alícuotas de 1500 µL de cada paciente en tubos Eppendorf® las cuales se almacenaron a -80°C hasta su procesamiento y análisis.

7.4.2. Niveles de SerpinA3, Hsp72 y FGF23

Los niveles de *SerpinA3* y *Hsp72* urinarias se midieron mediante el método de Western Blot (WB), mientras que para *FGF23* sérico se utilizó el método de ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) tipo sándwich.

Para los niveles de *SerpinA3* en orina se realizó electroforesis en un gel de acrilamida desnaturalizante al 8.5% con 10 µl de orina. Las proteínas se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilo preequilibradas (PVDF, Millipore) con tampón de transferencia 1X (glicina 190 mM, Tris Base 2 mM, SDS al 0.1%) en un transblot turbo (BioRad) durante 30 min a 25 voltios. Posteriormente, las membranas fueron bloqueadas durante 90 min con tampón TBS agente bloqueante al 5%. Después del bloqueo, las membranas se incubaron con el anticuerpo primario SerpinA3 / alfa-1-anticimotripsina (1:1000, ProteinTech, 55480-I-AP) durante la noche a 4°C. Posteriormente, se incubaron con el anticuerpo secundario (1:5000, SIGMA, A-0545) durante 90 min.

Para la cuantificación de los niveles de *Hsp72u* se realizó electroforesis en un gel de acrilamida desnaturalizante al 8.5% con 10 µl de orina. Las proteínas se transfirieron a membranas de PVDF con tampón de transferencia 1X en un transblot turbo (BioRad) durante 30 min a 25 voltios. A continuación, las membranas fueron bloqueadas durante 90 min con tampón TBS agente bloqueante al 5%. Después del bloqueo, las membranas se incubaron con el anticuerpo primario anti-h/m/rHSP70 (1:2500, R&D, MAB1663) durante la noche a 4°C. Posteriormente, se incubaron con el anticuerpo secundario (1:2000, R&D, HAF007) durante 90 min.

Para los niveles de *FGF23* se obtuvieron kits de ELISA específicos para su análisis (kit ELISA P/FGF23 Human, DEIA-PY7424; Creative Diagnostics®). Se utilizó una placa de poliestireno con el anticuerpo de detección primario para *FGF23* previamente adherido y se utilizó un anticuerpo secundario ligado a una enzima complementario al anticuerpo primario. Las muestras de orina de los pacientes se diluyeron a una concentración 1:10.

7.5. Análisis estadístico

Toda información recolectada se vació en bases de datos electrónicos en archivos de Microsoft Excel para su análisis posterior. Se utilizó una estadística descriptiva según el tipo de variable. En el caso de las variables categóricas u

ordinales se utilizó la frecuencia relativa y absoluta. Para las variables de tipo cuantitativas se evaluó su distribución mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables de distribución normal fueron evaluadas mediante media y desviación estándar, mientras que las variables de distribución no paramétrica se evaluaron mediante mediana e intervalo intercuartilar.

Se utilizó una estadística inferencial según el tipo de variable. Para las variables categóricas u ordinales se utilizará χ^2 o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas de distribución normal se evaluaron con la prueba T de Student, mientras que las variables cuantitativas de distribución no paramétrica se evaluarán con la prueba U de Mann Whitney. Además, se realizó una correlación entre variables cuantitativas dependiendo de la índole de la variable por medio de correlación de Pearson o Spearman. Se realizó un análisis multivariado con base a la significancia estadística del análisis univariado y el sentido biológico de las mismas. Además, se hizo una comparación de los niveles de las proteínas de interés de acuerdo con las clasificaciones de grupos según la distribución de las variables, utilizando la prueba ANOVA para distribución normal o la prueba de Kruskal Wallis para distribución no paramétrica.

Se utilizó el programa estadístico de SPSS versión 26. Se consideró como significativo un valor de p menor a 0.05.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (**CEI/085/20-CI/076/20**) (Anexos). El protocolo está apegado a los principios éticos para la investigación en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia (1964) y a sus modificaciones realizadas en Tokio, Japón (1975) donde se incluyó la investigación médica. También, toma en consideración el código de Núremberg que menciona una serie de principios sobre la experimentación con seres humanos. Además, se apega la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en su Título Quinto de Investigación para la Salud, artículo 96 en sus fracciones I, II, III, IV, V y VI; artículo 103, del Título Segundo, artículo 16 y artículo 17. También está apegado al reglamento de investigación establecido por la Universidad Autónoma de Aguascalientes. (62,63)

8.1. Riesgo de la investigación

El riesgo al que se sometieron los participantes al momento de la toma de muestra sanguínea al igual que al realizarse la biopsia renal en caso requerido es mínimo y no se han reportado complicaciones severas o que pongan en riesgo la vida con la aplicación de estos procedimientos.

8.2. Confidencialidad

Se solicitó carta de consentimiento informado a los pacientes para participar en el estudio (Anexos), y en caso de los menores de edad se solicitó una carta de asentimiento por parte del menor. Los datos obtenidos son estrictamente confidenciales y únicamente se utilizaron con fines de investigación, sin revelar la identidad de los participantes. Cualquier participante se le dio la oportunidad de abandonar el estudio en caso de desearlo, eliminando sus datos del estudio. Todos los investigadores, así como la institución médica y educativa están obligados a mantener la confidencialidad sobre cualquier información que pudiera identificar a los pacientes.

9. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- **Recursos humanos.** Médicos especialistas en la materia, médicos pasantes del servicio social, enfermeros (as) y químicos.
- **Recursos materiales.** Envases de recolección de orina, tubos para recolección de muestras sanguíneas, formato de interrogatorio de factores de riesgo, formato de exploración física, báscula y cinta métrica, tubos eppendorf, ultracongeladores, centrifugas, transblots, equipos de electroforesis, kits de ELISA.
- **Recursos financieros.** Financiamiento una parte por el paciente, además de materiales proporcionados por la Universidad Autónoma de Aguascalientes. No existe conflicto de intereses.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	ene-20	feb-20	mar-20	abr-20	may-20	jun-20	jul-20	ago-20	sep-20	oct-20	nov-20	dic-20	ene-21	feb-21	mar-21	abr-21	may-21	jun-21	jul-21	ago-21	sep-21	oct-21	nov-21	dic-21	
Revisión bibliográfica	■	■																							
Establecer objetivos	■	■	■																						
Primer borrador de protocolo			■																						
Primer informe de avances				■																					
Preparación de cuestionarios	■	■																							
Recolección de información			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
Someter protocolo al comité de ética								■	■																
Recolección de muestras			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
Procesamiento de muestras														■	■	■	■	■	■	■					

(± 979.9), encontrándose este último elevado pero con una desviación estándar alta, lo que indica una alta variabilidad de los datos. De las demás características bioquímicas, tanto los electrolitos séricos, la biometría hemática y el resto de la química sanguínea se encontró dentro de rangos normales.

Tabla 6. Características bioquímicas de los pacientes de acuerdo con su función renal.

Característica	Media ± DE	Mínimo	Máximo
Creatinina sérica (mg/dL)	0.8 ± 0.6	0.3	4.2
TFG (ml/min/1.73m ²)	102.1 ± 35.5	11.5	199.6
Creatinina orina (mg/dL)	179.4 ± 242.8	20.1	1358.0
Albúmina orina (mg/dL)	130.6 ± 299.4	2.5	1572.4
Índice albúmina / creatinina (mg/g)	566.2 ± 979.9	4.4	5531.1
Glucosa (mg/dL)	97.0 ± 11.3	80.0	154.0
BUN en suero (mg/dL)	17.0 ± 10.8	7.0	54.0
Urea en suero (mg/dL)	36.6 ± 23.2	15.0	115.6
Ácido úrico (mg/dL)	5.5 ± 1.6	2.7	9.2
Colesterol total (mg/dL)	171.5 ± 61.8	88.0	392.0
Triglicéridos (mg/dL)	138.7 ± 97.6	55.0	697.0
Albúmina suero (g/dL)	4.5 ± 0.7	1.9	5.3
Sodio (mmol/l)	139.8 ± 3.4	128.0	149.0
Potasio (mmol/l)	4.3 ± 0.4	3.6	5.5
Cloro (mmol/l)	106.1 ± 5.7	96.0	139.0
Fósforo (mg/dL)	4.4 ± 0.7	2.9	6.2
Magnesio (mg/dL)	1.9 ± 0.2	0.9	2.3
Calcio (mg/dL)	9.7 ± 0.5	7.6	10.6
Volumen urinario (volumen)	1280.2 ± 824.1	270	4750
Albúmina orina 24 hrs (mg/24 hrs)	76.0 ± 223.4	1.1	1255.0
Hemoglobina (g/dL)	14.3 ± 2.0	8.4	17.6
Hematocrito (%)	42.3 ± 5.2	27.4	52.0
Leucocitos (x10 ³ /uL)	7.2 ± 2.2	3.5	16.8
Plaquetas (x10 ³ /uL)	276.4 ± 65.5	64.0	475.0

DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtración glomerular; ml: mililitros; min: minutos; mg: miligramos; dL: decilitros; g:gramos.

11.2. Comparación somatométrica y bioquímica de acuerdo con el grupo de clasificación y factores de riesgo

Se realizó una comparación de los datos somatométricos y bioquímicos de acuerdo con la clasificación por grupos previamente señalada. Dentro de las variables significativas a destacar se encuentra el IMC que resultó significativo

($p < 0.001$) al reportar que el grupo de albuminuria aislada ($19.0 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$) y el grupo de albuminuria persistente presentaron tendencia al bajo peso ($19.3 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$) al momento de la toma de muestra en contraste con el grupo control positivo que presentó sobrepeso u obesidad ($26.8 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$) en el 64% ($n=16$) de los casos. Los marcadores bioquímicos comunes de daño renal como el nitrógeno uréico (BUN) sérico y la urea, resultaron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) encontrándose elevados en el grupo control positivo. De igual manera, el colesterol total y los triglicéridos se encontraron claramente elevados en el grupo control positivo en comparación con los demás grupos siendo estadísticamente significativos (< 0.001), datos esperados y ampliamente reportados en estudios previos ya que suele presentarse dislipidemia en estadios avanzados de daño renal (Tabla 7, Figura 11).

Tabla 7. Comparación de características somatométricas y bioquímicas entre grupos de clasificación.

Característica	Total (Media \pm DE)	Control negativo (Media \pm DE)	Alb. aislada (Media \pm DE)	Alb. persistente (Media \pm DE)	Control positivo (Media \pm DE)	Valor de p
Edad (años)	19 \pm 12.7	13.2 \pm 1.1	13.9 \pm 1.4	12.9 \pm 1.1	35.0 \pm 15.7	<0.001
Sexo Femenino (%)	45 (49.5)	8 (32)	11 (50)	11 (57.9)	15 (60)	0.200
Peso (kg)	57.8 \pm 16.1	58.2 \pm 10.7	49.5 \pm 13.9	48.6 \pm 14.2	72.1 \pm 14.4	<0.001
Talla (cm)	160.7 \pm 9.0	161.0 \pm 7.0	160.5 \pm 10.0	156.8 \pm 8.9	163.7 \pm 9.3	0.098
IMC (kg/m^2)	22.1 \pm 4.9	22.3 \pm 3.5	19.0 \pm 3.7	19.3 \pm 3.6	26.8 \pm 4.3	<0.001
Perímetro abdominal (cm)	77.5 \pm 10.8	81.5 \pm 8.9	73.8 \pm 10.8	72.7 \pm 12.3		0.027
TAS (mmHg)	119.6 \pm 14.5	124.8 \pm 18.5	117.6 \pm 12.1	118.3 \pm 12.7	117.3 \pm 12.5	0.231
TAD (mmHg)	74.8 \pm 9.8	78.9 \pm 8.5	72.8 \pm 10.8	74.4 \pm 10.1	72.6 \pm 9.3	0.088
Creatinina sérica (mg/dL)	0.8 \pm 0.6	0.6 \pm 0.0	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.2	1.5 \pm 0.8	<0.001
TFG (ml/min/1.73m^2)	102.1 \pm 35.5	110.8 \pm 14.3	118.8 \pm 38.1	113.4 \pm 25.1	65.7 \pm 32.6	<0.001
Creatinina en orina (mg/dL)	179.4 \pm 242.8	123.1 \pm 69.1	128.7 \pm 89.1	150.7 \pm 154.4	486.4 \pm 539.2	0.813
Albumina en orina (mg/dL)	128.9 \pm 297.8	14.5 \pm 7.9	185.4 \pm 370.8	163.8 \pm 353.8	248.4 \pm 337.0	0.009
Índice albumina creatinina (mg/g)	566.2 \pm 979.9	13.5 \pm 7.0	800.1 \pm 1173.9	940.3 \pm 1236.3	696.4 \pm 725.5	<0.001
Glucosa (mg/dL)	97.0 \pm 11.3		96.4 \pm 6.9	97.9 \pm 5.1	96.6 \pm 17.1	0.266
BUN en suero (mg/dL)	17.0 \pm 10.8		11.5 \pm 3.1	11.6 \pm 4.3	26.1 \pm 12.7	<0.001
Urea en suero (mg/dL)	36.6 \pm 23.2		24.6 \pm 6.8	24.8 \pm 9.3	56.4 \pm 26.7	<0.001
Acido úrico en suero (mg/dL)	5.5 \pm 1.6		4.9 \pm 0.9	5.0 \pm 1.6	6.9 \pm 1.8	0.002
Colesterol total (mg/dL)	171.5 \pm 61.8		143.8 \pm 21.9	147.3 \pm 30.3	218.0 \pm 79.0	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	138.7 \pm 97.6		93.2 \pm 29.8	120.1 \pm 56.2	196.2 \pm 134.7	<0.001
Albumina en suero (g/dL)	4.5 \pm 0.7		4.8 \pm 0.2	4.8 \pm 0.2	3.6 \pm 1.0	<0.001
Sodio (mmol/L)	139.8 \pm 3.4		140.2 \pm 2.1	140.6 \pm 2.4	137.9 \pm 5.7	0.560
Potasio (mmol/L)	4.3 \pm 0.4		4.3 \pm 0.3	4.3 \pm 0.4	4.2 \pm 0.3	0.934
Cloro (mmol/L)	106.1 \pm 5.7		107.1 \pm 8.3	105.1 \pm 2.6	106.3 \pm 4.6	0.375
Fósforo (mg/dL)	4.4 \pm 0.7		4.5 \pm 0.8	4.3 \pm 0.8	4.0 \pm 0.5	0.282
Magnesio (mg/dL)	1.9 \pm 0.2		1.9 \pm 0.3	1.9 \pm 0.1	2.0 \pm 0.1	0.382
Calcio (mg/dL)	9.7 \pm 0.5		9.9 \pm 0.2	9.9 \pm 0.2	9.0 \pm 0.8	0.001
Volumen urinario (ml)	1280.2 \pm 824.1		1038.2 \pm 482.7	944.3 \pm 454.0	2334.4 \pm 1013.9	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	14.3 \pm 2.0		15.2 \pm 0.9	14.8 \pm 1.0	13.2 \pm 2.7	0.034
Hematocrito (%)	42.3 \pm 5.2		44.5 \pm 2.4	43.6 \pm 2.7	39.5 \pm 7.0	0.027
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.2 \pm 2.2		7.1 \pm 1.2	6.4 \pm 2.0	7.9 \pm 2.7	0.050
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	276.4 \pm 65.5		290.8 \pm 71.8	286.5 \pm 57.4	256.7 \pm 64.5	0.374

Datos mostrados en medias y desviación estándar ($n = 91$ total). Análisis estadístico con la prueba ANOVA o Kruskal Wallis según su distribución. $p < 0.05$ fue considerada significativamente. DE: desviación estándar; Alb: albúmina; Kg: kilogramo; cm: centímetros; TAS: Presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; TFG: tasa de filtración glomerular; BUN: nitrógeno uréico; mmHg: milímetros de mercurio; ml: mililitros; mg: miligramos; dL: decilitro; g: gramos.

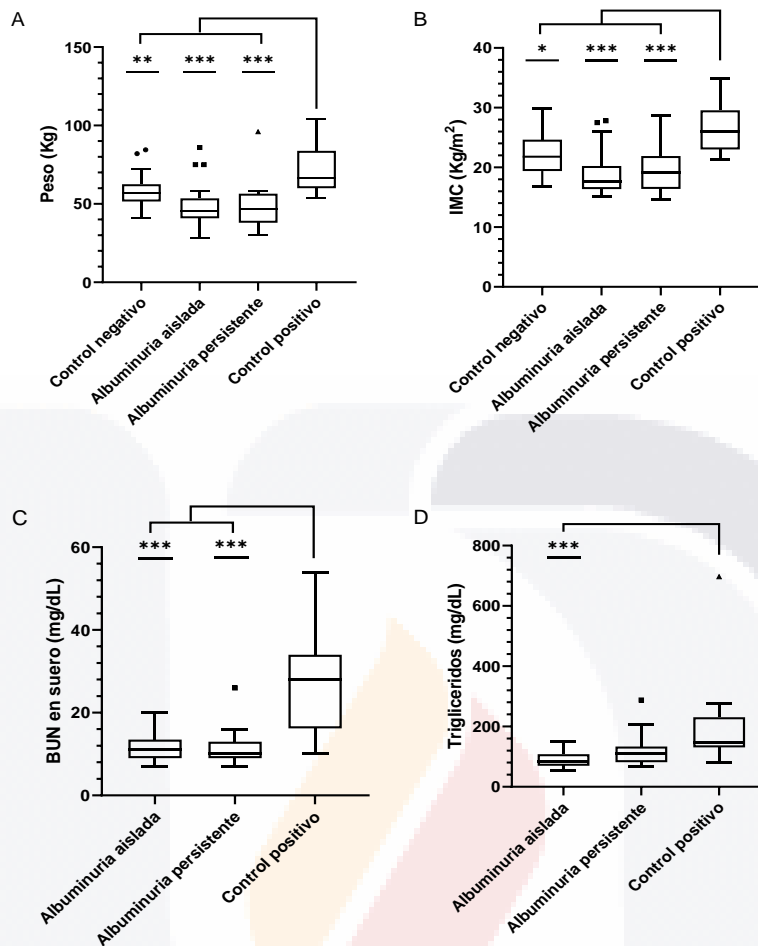


Figura 11. Características somatométricas y bioquímicas significativas según el grupo de clasificación (albuminuria aislada, albuminuria persistente, control positivo y control negativo). A) Indica el peso de los pacientes estudiados según la clasificación. B) Muestra el IMC por grupos, observando predominio de bajo peso en los dos primeros grupos y sobrepeso u obesidad en el control positivo. C) El nitrógeno ureico se (BUN) está elevado en el grupo control positivo. D) Los triglicéridos están elevados en el grupo control positivo en comparación con los grupos de albuminuria aislada y persistente. Análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis o ANOVA según su distribución. Un valor de $p < 0.05$ de fue considerado significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Como era de esperarse, la TFG fue claramente menor en los pacientes del grupo control positivo (65.7 ± 32.6 ml/min/1.73m²), mientras que en los demás grupos la TFG promedio se encontró normal (102.1 ± 35.5 ml/min/1.73m²) siendo estadísticamente significativo ($p < 0.001$). La creatinina sérica también resultó significativa ($p < 0.001$) al estar relacionada con la TFG. La creatinina sérica fue mayor en el grupo control positivo (1.5 ± 0.8 mg/dL) en comparación con en el resto de los grupos donde el promedio estuvo en rangos normales (0.8 ± 0.6 mg/dL). La albúmina en orina fue mayor en el control positivo (248.4 ± 337.0 mg/dL) en

comparación con los grupos de albuminuria aislada y persistente (185.4 ± 370.8 y 163.8 ± 353.8 mg/dL, respectivamente), siendo estadísticamente significativo ($p=0.009$). Además, el índice albúmina / creatinina significativamente elevado (<0.001) en los grupos albuminuria aislada, albuminuria persistente y control positivo (800.1 ± 1173.9 , 940.3 ± 1236.3 y 696.4 ± 725.5 mg/g, respectivamente), mientras que fue normal en el grupo control negativo (13.5 ± 7.0 mg/g) (Tabla 7, Figura 12). Todos estos datos parecen indicar la detección de la ERC en estadio 1 en los pacientes con albuminuria persistente.

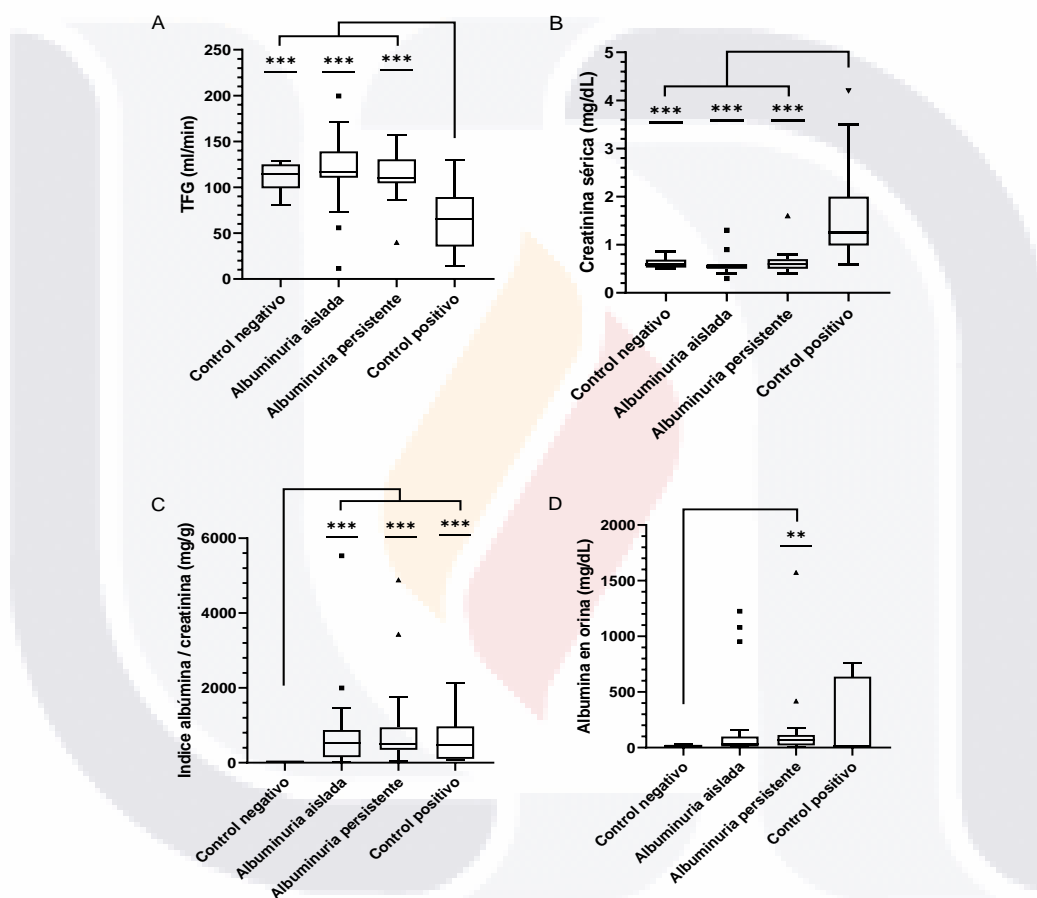


Figura 12. Características bioquímicas significativas por grupo de clasificación. A) La TFG es significativamente menor en el grupo control positivo, en comparación con el resto de los grupos en el que fue normal. B) La creatinina sérica se encontró elevado en el grupo control positivo. C) El índice albúmina / creatinina estuvo elevada en los grupos albuminuria aislada, persistente y control negativo, y D) La albúmina en orina fue mayor en el grupo control positivo, sin embargo, también estuvo elevada en el grupo de albuminuria aislada y persistente. Análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis o ANOVA según su distribución. Un valor de $p < 0.05$ de fue considerado significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Se interrogó a los pacientes sobre la ingesta regular de medicamentos nefrotóxicos, reportando que el 84% (n=21) de los pacientes del grupo control positivo ingería fármacos de manera regular al igual que el 5.2% (n=1) de los pacientes del grupo de albuminuria persistente, mientras que el 100% de los grupos de albuminuria aislada y control negativo negaron la ingesta. Además, en el 100% (n=91) de todos los grupos se descartó infección de vías urinarias y tuvieron una serología negativa para VIH, VHB y VHC. En cuanto al tratamiento, el 88% (n=22) del grupo control positivo y el 73.6% (n=14) de albuminuria persistente reciben tratamiento farmacológico, mientras que el 100% (n=22) de albuminuria aislada están bajo medidas generales y seguimiento.

11.3. Biopsia renal, microscopia de luz y electrónica

De los cuatro grupos, solamente los pacientes del grupo control positivo y albuminuria persistente contaban con biopsia renal. La tabla 8 muestra las frecuencias de los diagnósticos histopatológicos de estos grupos. En el grupo control positivo, el diagnóstico predominante fue el de GSFS con el 44% (n=11), seguido de nefropatía lúpica con el 24% (n=6), mientras que en el grupo de albuminuria persistente el 83.3% (n=15) de los pacientes presentaron alteraciones inespecíficas y únicamente 3 de los pacientes tuvieron un diagnóstico específico.

Tabla 8. Diagnóstico histopatológico según su clasificación por grupos.

	Clasificación		Total
	A. persistente	Control positivo	
<i>Nefropatía lúpica</i>	0	6	6
<i>Nefropatía por IgA</i>	1	0	1
<i>NTI</i>	1	2	3
<i>Amiloidosis renal</i>	0	1	1
Dx <i>GSFS</i>	1	11	12
<i>ECM</i>	0	1	1
<i>Inespecífico</i>	15	2	17
<i>Nefropatía diabética</i>	0	1	1
<i>Nefropatía membranosa</i>	0	1	1
Total	18	25	43

Datos mostrados en frecuencias (n = 43 total). Dx: Diagnóstico; NTI: Nefritis túbulo-intersticial; GSFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; ECM: Enfermedad por cambios mínimos.

Del total de pacientes, únicamente los individuos con albuminuria persistente (n=19) tenían indicación de biopsia renal, y solamente 18 accedieron a ella. La tabla 9 muestra los hallazgos encontrados en la microscopia de luz de los pacientes del grupo albuminuria persistente (n=18). La media de glomérulos por biopsia fue de 16 (IQR 13 – 20), seis pacientes (33.3%) presentaron proliferación mesangial, dos

(11.1%) tuvieron glomeruloesclerosis y 13 pacientes (72.2%) presentaron glomerulomegalia. Cabe destacar que únicamente un paciente (5.5%) mostró un nivel bajo de fibrosis túbulo-intersticial y el resto de los pacientes (94.4%) no mostró fibrosis, este dato resulta importante debido a la relación de los biomarcadores seleccionados con la fibrosis renal (Figura 13A,B).

Tabla 9. Características histopatológicas de las biopsias renales del grupo de albuminuria persistente mediante microscopia de luz.

Características	N (%)
Número de glomérulos, med (IQR)	16 (13 – 20)
Tamaño glomérulo μm , med (IQR)	170 (163 – 177)
Proliferación mesangial	6 (33.3)
Glomerulomegalia	13 (72.2)
Glomeruloesclerosis	2 (11.1)
Fibrosis	
0%	17 (94.4)
15%	1 (5.5)
Prominencia de podocitos	4 (22.2)
Proteínas de reabsorción	5 (27.7)
Tubulitis	1 (5.5)
Inmunofluorescencia	
Negativa	11 (61.1)
IgG+	5 (27.7)
IgM+	1 (5.5)
Kappa/Lambda mesangiales	1 (5.5)

Datos mostrados en frecuencias y porcentajes (n = 18 total). IQR: Rango intercuartilar; med: mediana; N: número.

Las biopsias de los pacientes con albuminuria persistente y un diagnóstico inespecífico (n=15) fueron enviadas para su análisis por microscopía electrónica, destacando, entre otras alteraciones inespecíficas, lo que parecía un depósito de globotriaosilceramida (Gb3) llamados cuerpos mieloides o cuerpos de cebra, lo cual es sugerente de la Enfermedad de Fabry (Figura 13C). Por tal motivo, se realizó una prueba genética para la detección de dicha enfermedad a los adolescentes con albuminuria aislada (n=22) y persistente (n=19), reportando en su totalidad un resultado negativo. Además, la microscopia electrónica mostró una fusión de pedicelos en 14 (87.5%) pacientes (Figura 13D).

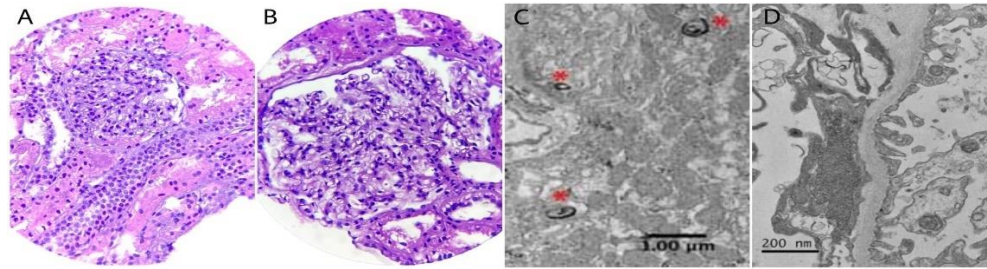


Figura 13. Microscopia de luz y microscopia electrónica de las biopsias renales. A) Teñido hematoxilina-eosina 40x, proliferación mesangial leve y prominencia de podocitos. B) Teñido hematoxilina-eosina 40x, glomerulomegalia y prominencia de podocitos. C) Microscopia electrónica, organelos con inclusiones lipídicas, y D) Microscopia electrónica, fusión de pedicelos.

11.4. Cuantificación de niveles de SerpinA3u

Para evaluar si la *SerpinA3u* pudiera usarse como biomarcador de ERC, se realizó la medición de los niveles de la proteína en orina mediante WB en los cuatro grupos establecidos y posteriormente se hizo una comparación entre ellos. El análisis densitométrico de los niveles de *SerpinA3u* corregido por creatinina urinaria mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0.001$). Existe una mayor expresión de la proteína en el grupo control positivo en comparación con los demás grupos, siendo estadísticamente significativo contra el grupo control negativo ($p < 0.001$) y el grupo de albuminuria aislada ($p = 0.007$). También, es posible observar una tendencia al incremento de la expresión de la proteína de acuerdo con el nivel de albuminuria (Figura 14).

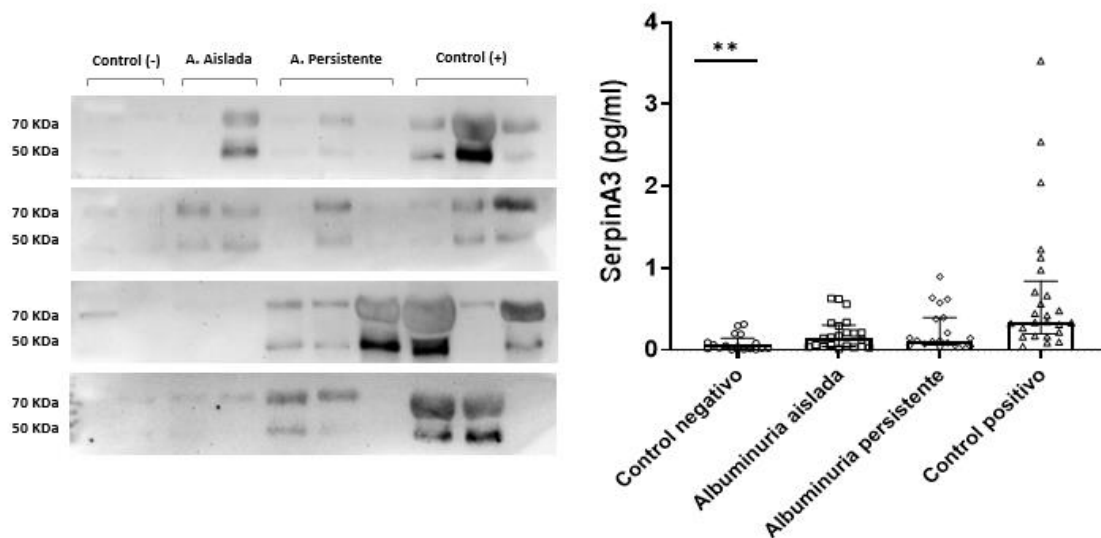


Figura 14. Niveles urinarios de *SerpinA3* cuantificados mediante WB según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria. Análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ de fue considerado significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

11.5. Cuantificación de niveles de Hsp72u

Al igual que con la *SerpinA3u*, se realizó la cuantificación de los niveles de *Hsp72u* mediante WB y se hizo la comparación entre grupos, para determinar su función como posible biomarcador de daño renal. El análisis densitométrico de los niveles de *Hsp72u* corregido por creatinina urinaria mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0.019$). Observamos un aumento significativo de los niveles de *Hsp72u* entre el grupo control negativo y el de albuminuria aislada ($p=0.016$), sin embargo, no se observó esta diferencia en los demás grupos (Figura 15).

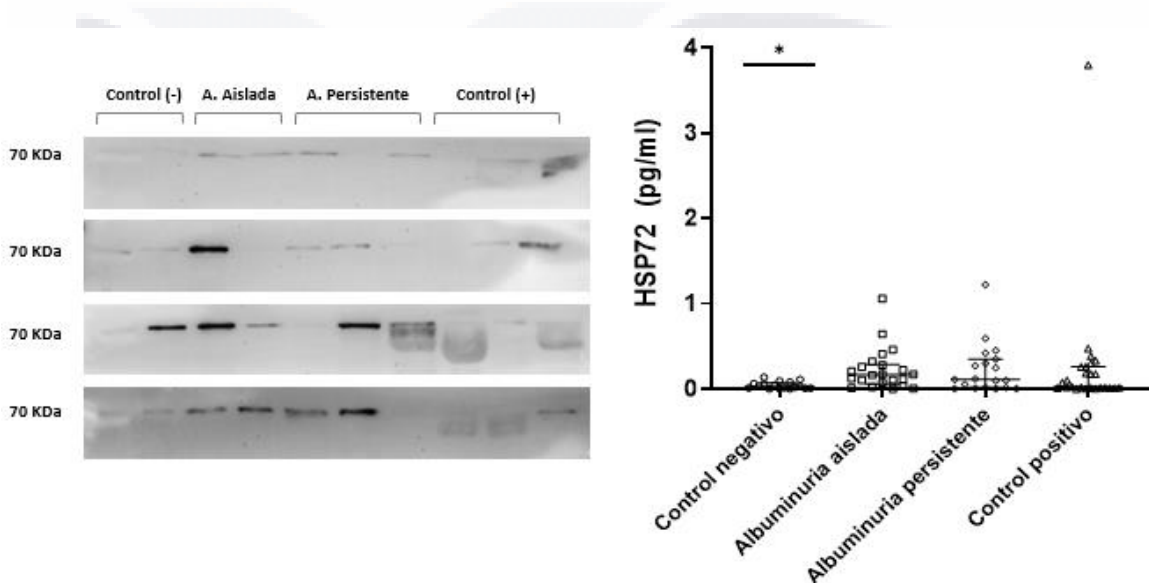


Figura 15. Niveles urinarios de *Hsp72* cuantificados mediante WB según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria. Análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ de fue considerado significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

11.6. Cuantificación de niveles de FGF23 sérico

Para este estudio, también cuantificamos los niveles séricos de *FGF23*, que pudiese ser considerado al igual que la *SerpinA3u* y *Hsp72u* un biomarcador potencial de ERC. Para el análisis de esta proteína se empleó el método de ELISA, realizando análisis por duplicado de cada uno de los grupos de estudio. Los datos muestran una variabilidad en los niveles de la *FGF23* sérico de acuerdo con el grupo de clasificación, encontrándose una mayor concentración de la proteína en los pacientes con alguna glomerulopatía previa y menor concentración en los pacientes sanos, sin embargo, estadísticamente no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Figura 16).

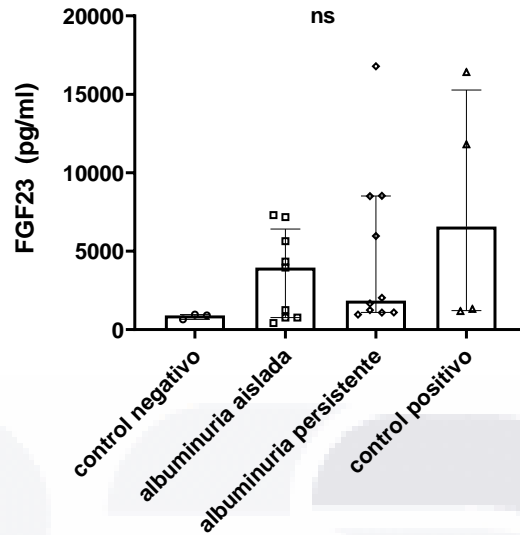


Figura 16. Niveles séricos de FGF23 cuantificados mediante ELISA tipo sándwich según su grupo de clasificación corregidos por creatinina urinaria. Análisis estadístico con la prueba Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ de fue considerado significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

12. DISCUSIÓN

Los biomarcadores seleccionados no resultaron útiles para esta población. Al inicio del estudio se planteó la alternativa de utilizar biomarcadores que nos ayudaran con la detección de daño renal en los pacientes, sin la necesidad de biopsia, ya que este es un método que no puede emplearse en todos los pacientes debido a que resulta ser invasivo y es éticamente indebido someter a un paciente sin indicación a este tipo de procedimientos. (6,64)

La cuantificación de los niveles de *SerpinA3u* mostró que la proteína se encontraba presente en los pacientes en diferentes cantidades de acuerdo con el grupo por el que estaban clasificados. El aumento de los niveles de *SerpinA3u* fue gradual conforme se presentaba la albuminuria o el daño renal. En el grupo control negativo su concentración fue mínima, aumentando en pacientes con albuminuria aislada, persistente y siendo aún mayor en el grupo control positivo. Aunque aparentemente los niveles de la proteína van en aumento, estos no son estadísticamente significativos para considerar a la *SerpinA3u* un biomarcador útil en nuestra población (control negativo vs albuminuria persistente, $p = 0.056$).

Como ya lo han mencionado diversos autores, la *SerpinA3u* es una proteína de fase aguda, así como de respuesta inflamatoria. Sánchez Navarro y cols. (2019) demostraron en modelo animal la correlación entre los niveles de la proteína y la fibrosis renal, por lo que se pensó pudiese servir como biomarcador de daño renal.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(6) Por otra parte, Turnier y cols. (2019) demostraron en pacientes con nefropatía lúpica una correlación positiva entre la proteína y la actividad histológica de la nefropatía. (42) La intención de nuestro estudio era transpolar estos datos en nuestra población y observar su comportamiento.

Es importante resaltar que la *SerpinA3u* es una proteína que se correlaciona con la fibrosis renal. En nuestros pacientes del grupo control positivo, los cuales ya cuentan con un diagnóstico histopatológico específico de años de evolución, y por lo tanto, cierto grado de fibrosis túbulo-intersticial, fue posible observar como la proteína aumento notablemente en comparación con los demás grupos. En cambio, al ver las características histopatológicas de los pacientes a los cuales se les realizó biopsia (albuminuria persistente), observamos que únicamente un paciente tuvo fibrosis y en un porcentaje bajo. Esto nos habla que la *SerpinA3u* no es un biomarcador útil para la detección de ERC en nuestra población.

De igual manera, la expresión urinaria de *Hsp72* no fue la esperada. El análisis densitométrico corregido por creatinina urinaria de esta proteína mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0.019$), sin embargo, la diferencia no fue lo suficientemente clara para considerarlo como biomarcador en nuestro grupo de estudio (control negativo vs albuminuria persistente, $p=0.114$). Prácticamente la expresión de la proteína se presentó de manera similar en los diferentes grupos, resultando únicamente diferente el control negativo.

Autores como Sánchez Navarro y cols. (2019), Morales Buenrostro y cols. (2014) y Zhou y cols. (2016) han mencionado que esta proteína es un biomarcador confiable para la detección temprana de lesión renal aguda, además de que han demostrado una mayor expresión de *Hsp72* en riñones humanos fibróticos. (6,48,49) Además, Barrera Chimal y cols. (2011), indicaron que *Hsp72* se expresa en respuesta al estrés celular y está sobrerregulado en los túbulos dañados después de una lesión renal isquémica y tóxica. (47)

Tras evaluar las biopsias realizadas en los adolescentes con albuminuria persistente, al igual que con la *SerpinA3u*, los pacientes no presentan daño tubular significativo o fibrosis, lo que descalifica a esta proteína como posible biomarcador en nuestra población. Morales Buenrostro y cols. (2014) en su estudio mencionan que la capacidad de los niveles urinarios de *Hsp72* para detectar la lesión renal puede diferir según la causa del daño renal. (48) Esto puede relacionarse con la heterogeneidad de las etiologías de nuestros grupos de estudio, así como la “causa desconocida” que prevalece en la mayoría de los adolescentes con albuminuria persistente.

La última proteína que cuantificamos fue *FGF23* en suero, que como lo ha reportado Gutiérrez y cols. (2008), sus niveles suelen aumentar progresivamente a medida que disminuye la TFG, manifestándose desde las primeras etapas de la ERC. (55) Esto resulto llamativo a primera instancia, ya que se buscaba un biomarcador útil para la aplicación en escrutinios de ERC y en este caso fue similar a la población de estudio compuesta en su mayoría por adolescentes, en primeras etapas de daño renal.

La cuantificación de esta proteína no resultó ser significativa para ningún grupo. Los valores variaron considerablemente entre las clasificaciones, sin mostrar un patrón específico relacionando a los niveles de la proteína con el grado de albuminuria o daño renal. Diversos autores, tal es el caso de Rodelo Haad y cols. (2019) han descrito que los pacientes con ERC tienen niveles muy altos de *FGF23* y hay un aumento de la proteína desde las primeras etapas de la enfermedad. Por lo tanto, la expresión de *FGF23* pudiera no solo ser una consecuencia de la ERC sino también de la progresión. (54)

Además de esto, *FGF23* tiene un rol central en la regulación de la homeostasis del fósforo y la vitamina D. (65) Vervloet y cols. (2020) mencionan que la homeostasis del fósforo depende mayoritariamente de la función renal, en particular de la función tubular; *FGF23* recupera los cotransportadores de fosfato de sodio de la membrana plasmática luminal de las células tubulares proximales, lo que promueve la fosfaturia. De aquí se deduce que existe una relación inversa entre la TFG y *FGF23*. (66) En nuestro caso, la mayoría de los adolescentes, con excepción de uno, mantenían una TFG normal, mientras que los pacientes del grupo control positivo en su mayoría aún conservaban un buen filtrado glomerular, lo que puede traducirse a que esta proteína aún no esté presente en los individuos de nuestra población y por lo tanto, debe tomarse con reserva la interpretación de esta molécula en poblaciones con ciertas características.

Como ya se ha reportado, el estado de Aguascalientes se encuentra dentro de las regiones con una incidencia y prevalencia de ERCT superior a la media como ya se ha reportado en el REUDERC; además, su etiología más prevalente en el grupo con mayor afectación (20 a 40 años) es la "causa desconocida" descrita también en otras regiones del mundo como Sri Lanka y países de América Central. (3,67) La alta prevalencia de ERC descrita en nuestro estado resulta ser un problema de salud pública por lo que su detección temprana puede ser de vital importancia y retrasar la progresión de la enfermedad a estadios terminales. (6,38)

La caracterización somatométrica de los pacientes estudiados no demostró alteraciones significativas; sin embargo, los rangos del IMC y la presión arterial variaron de forma significativa. Algunos estudios como el de Herrington y cols.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(2017) demostraron una asociación positiva entre el IMC con sobrepeso y obesidad con las etapas de tardías de ERC. De igual forma, la presión arterial sistémica juega un papel importante en la progresión de la enfermedad renal, como lo demostrado por Phan y cols. (2014), donde describen que la prevalencia de la hipertensión resulta elevada en pacientes con enfermedad renal y aumenta progresivamente a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular. (68,69) En nuestro caso, las medias de estas dos variables se encontraron en rangos normales, sin embargo, se observa una gran variabilidad en los IMC de los pacientes y una tendencia a la HAS resultante de la asociación al daño renal, tal como se describe en un estudio realizado en nuestra población por Macías Díaz y cols. (2022) quienes encontraron un IMC menor en pacientes con albuminuria persistente en comparación con pacientes sin albuminuria, al igual que describieron que estos pacientes tenían hipertensión sistólica aislada. (70)

Existen marcadores para evaluar la función renal ampliamente reconocidos y utilizados alrededor del mundo entre los cuales se encuentra la creatinina sérica, la urea, la proteinuria, la relación albumina creatinina y la TFG. (71,72) Todas estas características bioquímicas o clínicas reflejan cambios funcionales tardíos en el riñón, mientras que el daño renal estructural se presenta mucho tiempo antes de que haya una alteración funcional, por lo que estos indicadores suelen detectar etapas avanzadas de daño renal. La biopsia renal sigue siendo hasta el momento el estándar de oro para la detectar daño estructural en el riñón, sin embargo, al ser un método invasivo no puede ser aplicable a todos los pacientes.

La creatinina sérica promedio (0.8 ± 0.6 mg/dL) y la TFG promedio (102.1 ± 35.5 ml/min/1.73m²), dos de los marcadores más importantes se encontraron dentro de rangos normales, únicamente estuvieron alterados en el grupo control positivo quienes ya tenían un diagnóstico previo de alguna glomerulopatía. Por otra parte, el índice albumina / creatinina promedio (566.2 ± 979.9 mg/g) se encontró elevado. Este dato es relevante ya que de acuerdo con las guías de la KDIGO, los pacientes que presentaron albuminuria persistente se clasificarían en un estadio 1 de ERC. (10)

De igual manera, al hacer la comparación entre grupos observamos que el BUN sérico, el colesterol y los triglicéridos estuvieron significativamente elevados en el grupo control positivo que en los demás grupos. Diferentes autores han descrito ampliamente el rol del metabolismo de los lípidos en la ERC, como es el caso de Bulbul y cols. (2018) quienes refieren que los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL) aumenta y la disfunción del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se produce a medida que la función renal disminuye y la inflamación se vuelve más pronunciada, siendo un

factor de riesgo importante para eventos cardiovasculares; además, Reiss y cols. (2015) mencionan que los triglicéridos altos son una de las anomalías lipídicas más comunes en pacientes con ERC. El aumento de los niveles de triglicéridos en suero indica la presencia de un aumento de los restos de quilomicrones, que pueden penetrar el endotelio vascular y provocar aterosclerosis, lo que lleva nuevamente a un alto riesgo de eventos cardiovasculares. (73,74)

La biopsia renal sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico histopatológico de enfermedades renales desde la década de los 50's. (75) En Aguascalientes, el REUDERC tiene un apartado especial para el registro de las biopsias nativas realizadas en el estado desde el 2012. Gutiérrez Peña y cols. (2021) describieron las características de estas biopsias y su asociación con la alta prevalencia de ERCT en el estado. Ellos reportaron que el diagnóstico con mayor prevalencia en el grupo de edad de 20 a 40 años fue el de GSFS. (3,4) En nuestro estudio, solamente se sometieron a biopsia los pacientes con albuminuria persistente cuya realización estaba indicada (n=18). Los resultados de las biopsias mostraron únicamente tres pacientes con un diagnóstico histopatológico específico (GSFS, NTI y nefropatía por IgA), mientras que en el resto de los pacientes (n=18, 83.3%) presentaron alteraciones inespecíficas en el análisis por microscopía de luz como proliferación mesangial, nefritis intersticial, glomerulomegalia, glomeruloesclerosis, prominencia de podocitos, tubulitis y únicamente 15% de fibrosis en un paciente. La microscopía electrónica mostró fusión de pedicelos, engrosamiento de la membrana basal glomerular, aumento de los lisosomas, degeneración microvellosa, edema tubular, edema del intersticio, aumento de la matriz mesangial, entre otras. (70) Estos datos, aunque muestran una alteración en la estructura renal, no fue posible establecer algún diagnóstico conocido, por lo cual se clasifican dentro de "etiología desconocida".

Una de las debilidades de este estudio es que nuestros pacientes cuentan con características histopatológicas particularmente únicas, resaltando la ausencia de fibrosis renal, en comparación a lo descrito en otras regiones, lo que hace que estos marcadores de daño renal elegidos no resulten útiles en nuestra población, ya que se trata de biomarcadores que identifican fibrosis túbulo-intersticial. Es conveniente buscar nuevos biomarcadores que se ajusten a las características de la población. Además, como lo describe Gutiérrez Peña y cols. (2021) en nuestro estado los pacientes se encuentran expuestos a diferentes nefrotóxicos, como pesticidas y metales pesados, lo que pone en duda si nuestros controles negativos realmente no tienen cierto grado de daño renal. (4) De igual forma, dentro de las características histopatológicas que llaman la atención es la fusión de pedicelos observados mediante microscopía electrónica y que predominan en la mayoría de los adolescentes.

Estas características encontradas en la microscopia tanto de luz como electrónica en los adolescentes con albuminuria persistente nos pueden orientar hacia la búsqueda de nuevos biomarcadores de daño podocitario, en comparación a los analizados en este estudio que iban enfocados a fibrosis tubulointersticial.

13. CONCLUSIÓN

La cuantificación de *SerpinA3u*, *Hsp72u* y *FGF23* sérico no resultó ser significativa para nuestra población debido a las características demográficas e histopatológicas de los individuos. Se esperaba que los pacientes tuvieran cierto grado de fibrosis tubulointersticial debido a la albuminuria que presentaron al momento de la clasificación por grupos, sin embargo, los resultados histopatológicos mostraron solamente un paciente con bajo porcentaje de fibrosis renal. Esto nos habla de que estas proteínas no son útiles como biomarcadores en nuestro estado, por lo que hace falta la búsqueda de nuevos biomarcadores que se apeguen a las características de la población. Es importante continuar con la búsqueda de nuevos biomarcadores debido a la alta incidencia y prevalencia de ERCT con la que cuenta Aguascalientes, además de que la etiología más prevalente es la “causa desconocida” afectando en su gran mayoría a jóvenes.

GLOSARIO

ADN: Sigla de ácido desoxirribonucleico, proteína compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos.

Adolescencia: Periodo de la vida de la persona comprendido entre la aparición de la pubertad, que marca el final de la infancia, y el inicio de la edad adulta, momento en el que se ha completado el desarrollo del organismo.

Albuminuria: Eliminación aumentada de albúmina en la orina.

Albuminuria aislada: Es la presencia de albuminuria sin otros síntomas o anomalías urinarias, presente en una ocasión aislada.

Albuminuria persistente: Presencia de albuminuria presente en más de una ocasión.

Alícuota: Es una parte que mide exactamente a un todo.

Anticuerpo: Sustancia secretada por los linfocitos de la sangre para combatir una infección de virus o bacterias que afecta al organismo.

Apoptosis: Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte.

Asintomático: Ausencia de signos o síntomas de una enfermedad.

Biomarcador: Característica que se mide objetivamente y se evalúa como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

Biopsia: Examen microscópico de un trozo de tejido o una parte de líquido orgánico que se extrae de un ser vivo.

Cohorte: Grupo de individuos que comparten una característica común. Es un grupo que forma parte de un ensayo clínico o estudio al que se observa durante un periodo de tiempo.

Creatinina sérica: Producto de desecho presente en la sangre proveniente de los músculos.

DALYs: Años de vida ajustados por discapacidad, es una medida de carga de la enfermedad global, expresado como el número de años perdidos debido a una enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

Densitometría: Técnica que se usa para medir la densidad de un negativo expuesto a la luz.

Desnaturalización de proteínas: Pérdida de las estructuras de orden superior (secundaria, terciaria y cuaternaria), quedando la cadena polipeptídica reducida a un polímero estadístico sin ninguna estructura tridimensional.

Díálisis peritoneal: Es una modalidad de tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en eliminar el exceso de toxinas y de líquidos del organismo a través del peritoneo.

Edema: Presencia de un exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo que, en ocasiones, puede ofrecer el aspecto de una hinchazón blanda.

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.

Electroforesis: Es una técnica que emplean los científicos en el laboratorio utilizada para separar el ADN, el ARN, o moléculas o proteínas en base a su tamaño y carga eléctrica.

ELISA: Técnica de laboratorio que usa anticuerpos ligados a enzimas a fin de detectar y medir la cantidad de una sustancia en una solución, como el suero.

Enfermedades crónicas: Enfermedad o afección que por lo general dura 3 meses o más y es posible que empeore con el tiempo.

Enfermedad renal crónica: Se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de tres meses, con o sin deterioro de la función renal.

Enfermedad renal crónica terminal: Es la última etapa de la enfermedad renal crónica.

Escrutinio: Examen y averiguación exacta y diligente que se hace de algo para formar un juicio de ello.

Etiología: Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de la enfermedad.

Fibrosis: Formación patológica de tejido fibroso en un órgano del cuerpo.

FGF23: Regulador de la homeostasis del fosfato.

Fosfaturia: Eliminación, preferentemente renal, del fósforo como fosfato inorgánico.

Glomerulopatía: Grupo de enfermedades que se caracterizan por una pérdida de integridad de la membrana de filtración glomerular, con la aparición de elementos formes y macromoléculas en la orina, junto con un deterioro variable de la capacidad depurativa del riñón.

Hemodiálisis: Tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en filtrar la sangre periódicamente.

Hiperfosfatemia: Presencia de un nivel elevado de fosfato inorgánico en la sangre.

Hipoxia: Déficit de oxígeno en un organismo.

Histopatología: Estudio histológico de tejidos enfermos.

Homeostasis celular: Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

Hsp72: Proteína de choque térmico inducible que desempeña un papel en muchas actividades celulares, incluida la síntesis de proteínas, su plegamiento y traslocación en orgánulos.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad que se diagnostican cada año.

Índice albumina creatinina: El cociente de la microalbúmina y creatinina que compara la cantidad de albumina con la cantidad de creatinina en la orina.

Índice de masa corporal: Es un parámetro que expresa la relación entre la estatura del sujeto y su peso, cuya relación se determina para poder establecer si una persona tiene un peso considerado normal, o si se encuentra en sobrepeso u obesidad.

Isquemia: Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.

Modelo animal: Es una especie no humana que se usa en investigación médica porque puede extrapolar aspectos de una enfermedad humana.

Morbilidad: Cantidad de personas que enferman en un lugar y un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Morfogénesis: Proceso biológico que lleva a que un organismo desarrolle su forma.

Mortalidad: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Nefrectomía: Operación quirúrgica en la que se extirpa total o parcialmente un riñón.

Nefrotóxico: Toda estructura química que, situada en el sistema renal, es capaz de producir daño y desequilibrios en sus aspectos morfológicos y fisiológicos que conducen a lesión del órgano.

Obesidad: Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.

Oliguria: Disminución anormal del volumen de orina emitida en 24 horas.

Organogénesis: Proceso de formación de los órganos de un ser vivo en desarrollo.

Osteocito: Célula ósea, incluida en las lagunas óseas, con abundantes ramificaciones. Constituyen la parte viva del hueso.

Peso: Medida de esta propiedad de los cuerpos.

Pedicelo: Prolongaciones secundarias del podocito, que se adosan contra la pared de los capilares.

Podocito: Célula de la capa visceral de la cápsula de Bowman, de morfología estrellada con prolongaciones primarias, dirigidas hacia las asas capilares.

Presión arterial: Fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre que circula por las arterias.

Prevalencia: Medida del número total de personas en un grupo específico que tienen (o tuvieron) cierta enfermedad, afección o factor de riesgo en un momento específico o durante un periodo determinado.

Proteinuria: Presencia en orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.

Proteína: Sustancia química que forma parte de la estructura de las membranas celulares y es el constituyente esencial de las células vivas.

Proteoma: Grupo completo de proteínas elaboradas por un organismo.

Prurito: Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse.

SerpinA3: Inhibidor de la serina proteasa que se involucra en una amplia gama de procesos biológicos, como la coagulación, la inflamación y la cicatrización o fibrosis.

Sobrepeso: Peso corporal que es mayor de lo que se considera normal o saludable para cierta estatura.

Somatometría: Conjunto de maniobras para obtener medidas precisas de las ideas corporales de una persona.

Sustrato suicida: Inhibidores activados enzimáticamente.

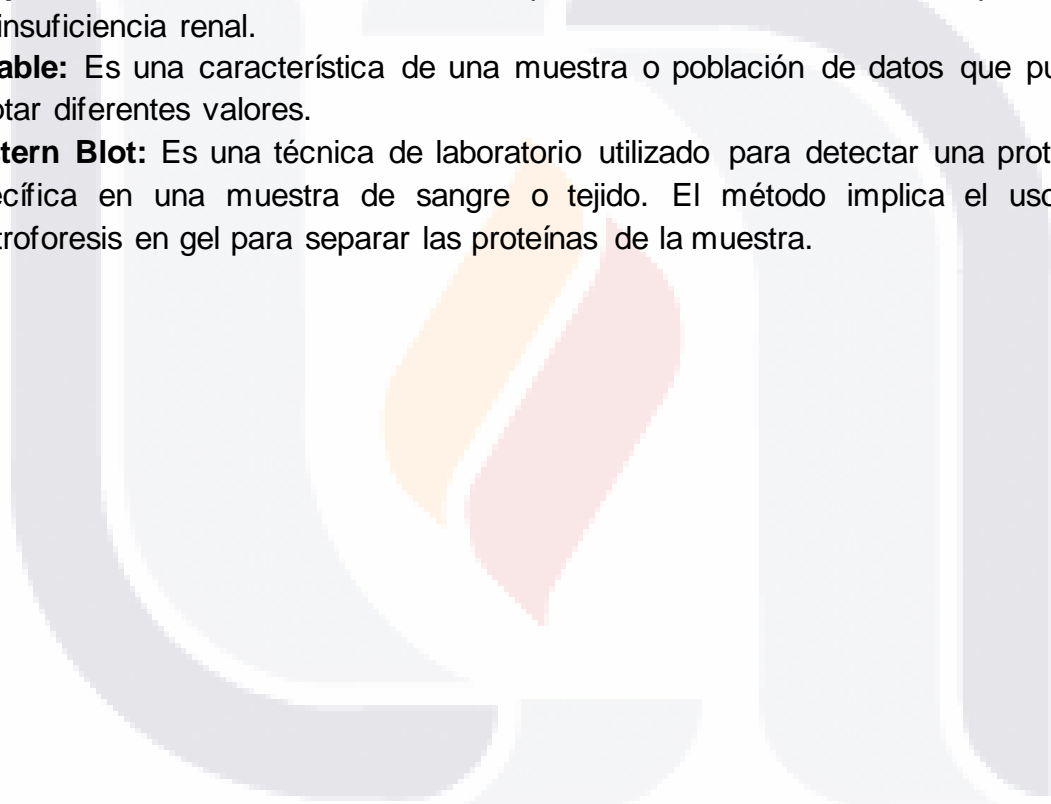
Talla: Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.

Tasa de filtración glomerular: Es el fluido filtrado por la unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.

Terapia de sustitución renal: Es el reemplazo de la función del riñón en pacientes con insuficiencia renal.

Variable: Es una característica de una muestra o población de datos que puede adoptar diferentes valores.

Western Blot: Es una técnica de laboratorio utilizado para detectar una proteína específica en una muestra de sangre o tejido. El método implica el uso de electroforesis en gel para separar las proteínas de la muestra.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortés-Sanabria L, Álvarez-Santana G, Orozco-González CN, Soto-Molina H, Ramón Martínez-Ramírez H, Martín Cueto-Manzano A, et al. Impacto económico de la enfermedad renal crónica: Perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(1):1–9.
2. Weaver VM, Fadrowski JJ, Jaar BG. Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? *BMC Nephrol* [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2022 Mar 11];16(1). Available from: /pmc/articles/PMC4539684/
3. REUDERC. Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica en el Estado de Aguascalientes [Internet]. 2018. Available from: <https://www.issea.gob.mx/account/Loginer.aspx>
4. Gutierrez-Peña M, Zuñiga-Macías L, Arreola-Guerra J, Marín-García R, Ovalle-Robles I, García-Díaz A, et al. High prevalence of end-stage renal disease of unknown origin in Aguascalientes Mexico: role of the registry of chronic kidney disease and renal biopsy in its approach and future directions. *Clin Kidney J.* 2020;1–15.
5. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Nov;5(6):463–6.
6. Sánchez-Navarro A, Mejía-Vilet JM, Pérez-Villalva R, Carrillo-Pérez DL, Marquina-Castillo B, Gamba G, et al. SerpinA3 in the Early Recognition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease (CKD) transition in the rat and its Potentiality in the Recognition of Patients with CKD. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Jul 27];9(1):1–11. Available from: www.nature.com/scientificreports
7. Sociedad Española de Nefrología. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol.* 2014;34(3):273–424.
8. Flores JC. Enfermedad Renal Crónica. *Epidemiología y Factores de Riesgo.* *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(4):502–7.
9. Jojoa J, Bravo C, Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. *Reper Med y Cirugía.* 2016;25(3):192–6.
10. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Nov 23 [cited 2021 Feb 10];3(1):1–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201788>
11. Tzanakaki E, Boudouri V, Stavropoulou A, Stylianou K, Rovithis M, Zidianakis Z. Causes and complications of chronic kidney disease in patients on dialysis. *Heal Sci J.* 2014;8(3):343–9.
12. Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Sep 30];20(1):2–11. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683321>

13. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease: Focus on childhood. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):327–31.
14. Neild GH. Chronic renal failure. In: *The Scientific Basis of Urology*, Second Edition. CRC Press; 2004. p. 257–64.
15. Gutiérrez Sánchez D, Leiva Santos J, Sánchez Hernández R, Gómez García R. Prevalencia y evaluación de síntomas en enfermedad renal crónica avanzada. *Enferm Nefrol*. 2015;18(228–236).
16. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: From hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int*. 2008;74(7):867–72.
17. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;17:2974–84. Available from: www.jasn.org.
18. Uriol MG, Universitari H, Espases S. Parathyroid hormone. When and how to measure it. Determination of the parathyroid hormone. Current guidelines recommendations. 2019.
19. Puigvert Barcelona F, - C, -e HH. Enrique Andrés Ribes Servicio de Nefrología. Vol. 10, *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascul*. 2004.
20. Lozano R, Gómez Dantés H, Garrido Latorre F, Jiménez Corona A, Campuzano Rincón J. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Publica Mex*. 2013;55(6):580–94.
21. Chávez Gómez N, Cabello López A, Gopar Nieta R. Enfermedad renal crónica en México y su relación con los metales pesados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(6):725–34.
22. USRDS. Introduction to Volume 1: CKD in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Mar;67(3):S1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638616000937>
23. Novena edición de Atlas IDF y otros recursos [Internet]. [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
24. WHO | Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. [cited 2020 Mar 17]. Available from: <http://www9.who.int/gho/en/>
25. Martínez Ramírez HR, Cueto Manzano AM, Rojas Campos E, Cortés Sanabria L. Estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención Revisión-ensayo. *El Resid* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 21];1(1):44–50. Available from: <http://www.medigraphic.com/elresidente>
26. The State of US Health: Findings from the Global Burden of Disease Study (GBD) | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2020 Mar 17]. Available from: <http://www.healthdata.org/infographic/state-us-health->

findings-global-burden-disease-study-gbd

27. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramirez R, Hill M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2020 Mar 17];375(20):1961–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1605368>
28. Instituto Mexicano del Seguro Social. INFORME AL EJECUTIVO FEDERAL Y AL CONGRESO DE LA UNIÓN SOBRE LA SITUACIÓN FINANCIERA Y LOS RIESGOS DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL 2017-2018 [Internet]. México; 2018. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/informes/20172018/21-InformeCompleto.pdf>
29. Sleeman JF, Sleeman JF. *International Comparisons. Welf State.* 2018;2018:136–60.
30. Medina-López V, Avelar-González FJ, Martínez-Saldaña MC, Ramírez-López EM. Indicadores de exposición a nefrotóxicos ambientales en comunidades con alto índice de enfermedad renal crónica (ERC) en el estado de Aguascalientes. Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2009.
31. Cervantes-Luévano KE, Avelar-González FJ, Martínez-Saldaña MC, Ramírez-López EM, Guerrero-Barrera AL. Nefrotóxicos ambientales en comunidades con alto índice de enfermedad renal crónica en el estado de Aguascalientes. Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2009.
32. Mendoza EC, Martínez-Saldaña MC, Avelar-González FJ, Valdivia-Flores AG. Estudio de factores ambientales relacionados con el daño renal en habitantes del estado de Aguascalientes. Universidad Autónoma de Aguascalientes; 2016.
33. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci.* 2008 Dec;1(3):200–8.
34. Lyu LL, Liu BC. Urinary biomarkers for chronic kidney disease: a focus on gene transcript [Internet]. Vol. 70, *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*. NLM (Medline); 2018 [cited 2020 Sep 30]. p. 644–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560274/>
35. Barreto R, Guevara M. Biomarcadores de insuficiencia renal: Un «trending topic» en cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun 1;36(6):407–21.
36. Sirolli V, Pieroni L, Di Liberato L, Urbani A, Bonomini M. Urinary peptidomic biomarkers in kidney diseases [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Sep 30]. Available from: </pmc/articles/PMC6982248/?report=abstract>
37. Fernando BNTW, Alli-Shaik A, Hemage RKD, Badurdeen Z, Hettiarachchi TW, Abeyundara HTK, et al. Pilot Study of Renal Urinary Biomarkers for Diagnosis of CKD of Uncertain Etiology. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Sep 30];4(10):1401–11. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.009>

38. Devarajan P. The Use of Targeted Biomarkers for Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 17, *Advances in Chronic Kidney Disease*. NIH Public Access; 2010 [cited 2020 Sep 30]. p. 469–79. Available from: </pmc/articles/PMC2991136/?report=abstract>
39. Miembro 3 de la familia A de serpinas del Homo sapiens (SERPINA3), RefSeqGene en cromosoma - nucleótido - NCBI [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/257743484>
40. Husi H, Fernandes M, Skipworth R, Miller J. Identification of diagnostic upper gastrointestinal cancer tissue type-specific urinary biomarkers. *Biomed REPORTS*. 2019;10(1):165–74.
41. Owens H, Gamble GD, Bjornholdt MC, Boyce NK, Keung L. Imported from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/parkinson-disease>. *Cornea* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2020 Jul 27];26(3):312–8. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/parkinson-disease>
42. Turnier JL, Brunner HI, Bennett M, Aleed A, Gulati G, Haffey WD, et al. Discovery of SERPINA3 as a candidate urinary biomarker of lupus nephritis activity. *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Aug 13];58(2):321–30. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&AN=000459631600022&site=eds-live>
43. Chelbi ST, Wilson ML, Veillard AC, Ingles SA, Zhang J, Mondon F, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2020 Aug 13];21(9):1968–78. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/21/9/1968/578457>
44. P01011 | Repositorio SWISS-MODEL [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P01011?csm=B002F946C86A8951>
45. Lancaster G, Febbraio M. Mecanismos de liberación de HSP72 celular inducida por el estrés: implicaciones para los aumentos inducidos por el ejercicio en HSP72 extracelular - PubMed [Internet]. *Exerc Immunol Rev*. 2005 [cited 2020 Jul 27]. p. 46–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16385843/>
46. Park H-S, Cho S-G, Kim CK, Hwang HS, Noh KT, Kim M-S, et al. Heat Shock Protein Hsp72 Is a Negative Regulator of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2020 Jul 27];22(22):7721–30. Available from: </pmc/articles/PMC134722/?report=abstract>
47. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Cortés-González C, Ojeda-Cervantes M, Gamba G, Morales-Buenrostro LE, et al. Hsp72 is an early and sensitive

biomarker to detect acute kidney injury. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Aug 13];3(1). Available from: [/pmc/articles/PMC3401998/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507957/)

48. Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco OI, Barrera-Chimal J, Casas-Aparicio G, Irizar-Santana S, Pérez-Villalva R, et al. Hsp72 Is a Novel Biomarker to Predict Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. Seguro AC, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2020 Aug 13];9(10):e109407. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0109407>
49. Zhou Y, Cao S, Li H, Peng X, Wang YY, Fan J, et al. Heat shock protein 72 antagonizes STAT3 signaling to inhibit fibroblast accumulation in renal fibrogenesis. *Am J Pathol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Jul 27];186(4):816–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851345/>
50. Nayak Rao S. The role of heat shock proteins in kidney disease. *J Transl Intern Med* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2020 Aug 13];4(3):114–7. Available from: [/pmc/articles/PMC5290888/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851345/)
51. P54652 | Repositorio SWISS-MODEL [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P54652?csm=3851755494E7B729>
52. Suassuna PG de A, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H, Moe OW, Hu MC. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease [Internet]. Vol. 32, *Journal of Nephrology*. Springer International Publishing; 2019 [cited 2020 Oct 1]. p. 365–77. Available from: [/pmc/articles/PMC6483847/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507957/)
53. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: Updating the “trade-off” hypothesis [Internet]. Vol. 5, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Clin J Am Soc Nephrol; 2010 [cited 2020 Oct 1]. p. 1710–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507957/>
54. Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz De Mier MV, Martín-Malo A, Rodríguez M. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins (Basel)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Oct 1];11(3). Available from: [/pmc/articles/PMC6468608/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507957/)
55. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Aug 7 [cited 2020 Oct 1];359(6):584–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687639/>
56. Q9GZV9 | SWISS-MODEL Repository [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q9GZV9?csm=6093BD0CC50C2489>

57. Wang Y, Zheng C, Wang X, Zuo K, Liu Z. Proteomic profile-based screening of potential protein biomarkers in the urine of patients with nephrotic syndrome. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):6275–84.
58. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, Oates JC, Raymond JR, Almeida JS, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):913–22.
59. De Silva PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EMDV, Jayasinghe SS, Jayasumana C, Asanthi HB, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Sep 19 [cited 2020 Oct 1];10(9). Available from: [/pmc/articles/PMC5028052/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3028052/)
60. Lozano-Esparza S, López-Ridaura R, Ortiz-Panozo E, González-Villalpando C, Aguilar-Salinas C, Hernández-Ávila JE, et al. Diabetes is associated with a higher risk of mortality among women in a middle-income country: Results from the Mexican Teacher's cohort study. *Diabetes Metab.* 2019;1(1):1–7.
61. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: A worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(2):234–41.
62. Pérez IA. Aspectos éticos en la investigación científica. *Cienc y Enferm.* 2002;8(1):1–4.
63. La, RDE, General, LEY, En, DES, Investigación, MDE, La, P., & Vigente, T. (2014). Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, 1–31. *et al.* , Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, 1–31 (2014).
64. Sánchez-Navarro A, González-Soria I, Caldiño-Bohn R, Bobadilla NA. An integrative view of serpins in health and disease: the contribution of SerpinA3. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2021 Sep 21];320(1):C106–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112643/>
65. Negri AL. El FGF23 en la insuficiencia renal crónica y el post-transplante renal. *Nefrología* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2022 Feb 23];29(3):196–202. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-fgf23-insuficiencia-renal-cronica-articulo-X0211699509004559>
66. Vervloet MG. FGF23 measurement in chronic kidney disease: What is it really reflecting? *Clin Chim Acta.* 2020 Jun 1;505:160–6.
67. Villalvazo P, Carriazo S, Martin-Cleary C, Ortiz A. Aguascalientes: one of the hottest chronic kidney disease (CKD) hotspots in Mexico and a CKD of unknown aetiology mystery to be solved. *Clin Kidney J.* 2021;14(11):2285–94.
68. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et

al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. PLoS One [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Nov 28];12(3). Available from: /pmc/articles/PMC5342319/

69. Phan O, Burnier M, Wuerzner G. Hypertension in Chronic Kidney Disease – Role of Arterial Calcification and Impact on Treatment. Eur Cardiol Rev [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 28];9(2):115. Available from: /pmc/articles/PMC6159424/
70. Macias Diaz DM, Del M, Aguirre CC, Lilian A, Escalera R, Tiscareño Gutiérrez MT, et al. Histologic characterization and risk factors for persistent albuminuria in adolescents in a region of highly prevalent end-stage renal failure of unknown origin. Clin Kidney J [Internet]. 2022 Jan 14 [cited 2022 Feb 20]; Available from: <https://academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfac018/6507572>
71. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull V V., Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. N Am J Med Sci [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Nov 28];2(4):170. Available from: /pmc/articles/PMC3354405/
72. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2021 Nov 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
73. Bulbul MC, Dagele T, Afsar B, Uluşu NN, Kuwabara M, Covic A, et al. Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. Blood Purif [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 28];46(2):144–52. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/488816>
74. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. Am J Kidney Dis [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Nov 28];66(6):1071. Available from: /pmc/articles/PMC4658227/
75. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Nov 28];73(3):404–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661724/>

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



ANEXOS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Anexo A: Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

SERPINA3 Y HSP72 COMO INDICADORES DE DAÑO TÚBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACIÓN DE AGUASCALIENTES

FECHA DE PREPARACIÓN: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2020 VERSIÓN: 1

Investigador principal: Dr. José Manuel Arreola Guerra

Dirección del investigador: Av. Ferrocarril S/N, Alameda, 20259, Aguascalientes, Ags.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): (449) 4632049

Investigadores participantes: Dra. Leslie Paola Zúñiga Macías, Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco, Dr. Francisco Javier Avelar González, Dr. José Manuel Arreola Guerra.

Nombre del patrocinador del estudio:

Dirección del patrocinador:

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 1. Fecha: 09/09/2020

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al

final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). _____

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Realizar una búsqueda de biomarcadores de daño renal temprano en adolescentes con presencia de bajo filtrado glomerular y/o albuminuria, con la finalidad de detectar de manera temprana enfermedad renal crónica, detener su progresión y disminuir la prevalencia en el estado de Aguascalientes. Además, se pretenderá buscar posibles causas de enfermedad renal crónica en adolescentes y adultos jóvenes en Aguascalientes.

La duración del estudio es: 1 año y 6 meses.

El número aproximado de participantes será: 33 pacientes.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Adolescente de entre 12 a 15 años con bajo filtrado glomerular y/o albuminuria.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: Toma de muestra tanto de sangre como de orina, donde se hará una búsqueda de biomarcadores SerpinA3 y Hsp72 en orina como indicadores de daño renal temprano, así como un análisis genético y de xeroteca en búsqueda de posibles causas de la enfermedad renal crónica.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: Un interrogatorio en búsqueda de factores de riesgo, examen físico, toma de muestras sanguíneas mediante venopunción periférica y toma de muestra de orina de chorro medio.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: Ninguna.

RIESGOS E INCONVENIENTES

La venopunción periférica es la manera como se extrae la sangre a los pacientes para los estudios. Esto puede provocar leve irritación en la zona y en ocasiones hematomas (acumulaciones de sangre) pequeñas en la piel. Esas complicaciones no son graves y mejoran sin ningún tratamiento con el tiempo.

BENEFICIOS POTENCIALES

Mediante este estudio se podrá detectar si existen datos de daño en sus riñones de manera temprana lo que ayuda a tratarlo y evitar problemas de insuficiencia renal. Además, con los datos que se obtengan ayudará a entender cuál es la razón de la gran cantidad de pacientes con insuficiencia renal en el estado de Aguascalientes.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Los estudios solicitados no tendrán costo para los participantes.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario

Hospital Miguel Hidalgo y Universidad Autónoma de Aguascalientes o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio.

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si usted tiene enfermedad renal crónica, está en algún método de sustitución de la función renal (hemodiálisis, diálisis o trasplante), si tiene fiebre o datos de infección de vías urinarias (ardor al orinar, frecuencia, etc.).

El estudio puede ser terminado en forma prematura si no contamos con el presupuesto para concluir la inclusión de pacientes.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho desde la detección del daño renal y hasta antes de este estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 5 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **Dr. José Manuel Arreola Guerra** y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontractarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con el **Dr. José Manuel Arreola Guerra**. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el **Dr. José Manuel Arreola Guerra**.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Carlos Domínguez Reyes, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/085/20

Aguascalientes, Ags., a 07 de Octubre de 2020

DRA. LESLIE PAOLA ZUÑIGA MACIAS
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión Virtual (por contingencia) del día 17 de Septiembre de 2020, con número de registro 2020-E-30 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"SerpínA3 y Hsp72 COMO INDICADORES DE DAÑO TUBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACION DE AGUASCALIENTES"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/076/20
Aguascalientes, Ags., a 07 de Octubre de 2020

DRA. LESLIE PAOLA ZUÑIGA MACIAS
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión Virtual (por contingencia) del día 17 de Septiembre de 2020, con número de registro 2020-E-30 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"Serpina3 y Hsp72 COMO INDICADORES DE DAÑO TUBULO-INTERSTICIAL EN ADOLESCENTES CON ALBUMINURIA O BAJO FILTRADO GLOMERULAR EN LA POBLACION DE AGUASCALIENTES"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



- C. c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
- D. JMAG/cmva*

Anexo D: Adendum para medición de FGF23

Aguascalientes, Ags., 21 de septiembre de 2021

DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDEZ

Presidente del Comité de Ética en Investigación y
Secretario Técnico del Comité de Investigación
PRESENTE

Estimado Dr. Jaime López

Por medio del presente, me dirijo a usted para solicitar un adendum al protocolo de investigación titulado **“SerpinA3 y Hsp72 como indicadores de daño túbulo-intersticial en adolescentes con albuminuria o bajo filtrado glomerular en la población de Aguascalientes”**, el cual fue presentado al Comité de Ética e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo el día 17 de septiembre de 2020 y aprobado el día 07 de octubre de 2020 con registro **CEI/085/20 – CI/076/20**.

La finalidad de dicho adendum es realizar la medición de la proteína **FGF23** en nuestros pacientes reclutados debido a que diversos estudios han demostrado que dicha molécula puede servir como biomarcador de daño temprano, presentándose al inicio de la fibrosis renal y siendo inversamente proporcional a la TFG.

Confiamos en que la cuantificación de esta proteína, además de las ya aprobadas previamente, nos conducirá a resultados importantes en nuestra investigación, de tal manera que puede contribuir a la detección oportuna de enfermedad renal crónica sirviendo como biomarcadores de gran relevancia médica.

Sin otro particular por el momento, quedo ante usted para cualquier aclaración, enviando mis saludos cordiales.

ATENTAMENTE

LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACÍAS
Maestría en Investigación Biomédica
Universidad Autónoma de Aguascalientes

Anexo E: Carta de Aceptación de Estancia en INCMNSZ



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CDMX a, 22 de septiembre de 2021

DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
Secretario de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Aguascalientes
PRESENTE

Estimado Dr. Ricardo Ramírez

Por medio del presente, me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que la alumna **LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACIAS** con matrícula **163210**, adscrita al programa educativo Maestría en Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes bajo su tutoría, ha sido **ACEPTADA** para realizar su estancia académica en la Unidad de Fisiología Molecular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM durante el periodo comprendido del 4 al 31 de octubre del 2021.

Esta estancia, es parte del proyecto colaborativo que estamos realizando y en donde realizará el procesamiento de muestras de orina mediante la técnica de Western Blot para el desarrollo de su tesis titulada **“Serpina3, Hsp72 y FGF23 como indicadores de daño túbulo-intersticial en adolescentes con albuminuria o bajo filtrado glomerular en la población de Aguascalientes”**, así como la asistencia a seminarios de investigación de mi laboratorio. Cabe mencionar que, como parte de la colaboración que estamos haciendo mi laboratorio absorberá todos los gastos del procesamiento de estas muestras.

Sin otro particular por el momento, quedo ante usted para cualquier aclaración, enviando mis saludos cordiales.

ATENTAMENTE

DRA. NORMA ARACELI BOBADILLA SANDOVAL
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS F

c.c.p Dr. José Manuel Arreola Guerra
c.c.p Dr. Francisco Javier Avelar González
c.c.p Alumno

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CDMX, 01 de noviembre de 2021

DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO

Secretario de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Aguascalientes
PRESENTE

Estimado Dr. Ricardo Ramírez

Por medio del presente, hago constar que la alumna **LESLIE PAOLA ZÚÑIGA MACIAS** con matrícula **163210**, adscrita al programa educativo Maestría en Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, ha **CONCLUIDO** satisfactoriamente con la realización de la estancia académica cumpliendo con el procesamiento de muestras de orina mediante Western Blot para el desarrollo de su tesis titulada **“SerpínA3, Hsp72 y FGF23 como indicadores de daño túbulo-intersticial en adolescentes con albuminuria o bajo filtrado glomerular en la población de Aguascalientes”**, así como con la asistencia a seminarios de investigación en el laboratorio de la Unidad de Fisiología Molecular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM durante el periodo comprendido del 4 al 31 de octubre del 2021.

Sin más por el momento, reciba un saludo cordial, quedando ante usted para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE

DRA. NORMA ARACELI BOBADILLA SANDOVAL
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS F

c.c.p Dr. Luis Fernando Barba Gallardo
c.c.p Lic. María Guadalupe Valdés Reyes
c.c.p Alumno

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx

