



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Expresión de SGLT2 en tejido renal en pacientes con
enfermedad glomerular comparado con tejido renal
sano

TESIS PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA

EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:
PEDRO MORALES MOLINA

ASESOR PRINCIPAL:
DR. MARIO EDUARDO ALAMILLA SÁNCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis:

"Expresión de SGLT-2 en tejido renal en pacientes con enfermedad glomerular comparado con tejido renal sano".

**Folio RPI * De Registro de Protocolo*
156.2023**



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



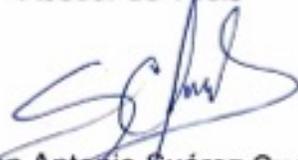
Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza
Jefe de Servicio



Dr. Julio Manuel Flores Garnica
Encargado del Departamento de Nefrología
Profesor Titular del Curso y Asesor



Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez
Profesor Titular del Curso de Nefrología avalado por la UNAM
Asesor de Tesis



Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Adscrito a la Coordinación de Investigación



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Expresión de SGLT-2 en tejido renal en Pacientes con enfermedad glomerular comparada con tejido renal sano y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Mario EDUARDO AGUILERA Sanchez

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Pedro Morales. Molina

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Julio Manuel Flores Grijalva

Fecha de entrega de tesis 17/07/2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



ÍNDICE GENERAL

Resumen	6
Abreviaturas	8
Introducción	10
Marco teórico	11
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	19
Justificación	20
Hipótesis	21
Objetivos	22
Metodología	23
-Diseño de la investigación	23
Población	23
- Criterios de inclusión	23
- Criterios de exclusión	24
- Criterios de eliminación	24
Muestra	25
Definición de variables	26
Técnica y procedimiento para emplear.	28
Análisis de datos	29
Resultados	30
Discusión	36

Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	38
Logística	46
Consideraciones éticas	47
Cronograma de actividades	51

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC), se caracteriza por el deterioro progresivo de la función y alteración estructural de la nefrona, que culmina en la mayoría de los casos con esclerosis renal global irreversible, condición fuertemente asociada a diálisis y supervivencia reducida. El cotransportador ligado a sodio-glucosa 2 (SGLT2) es una proteína expresada principalmente en el túbulo proximal de la nefrona y se ha visto que, en enfermedad renal crónica principalmente diabética, se presenta una mayor expresión, generando un estado de hiperfiltración tubular, que incrementa la velocidad del deterioro renal. Los inhibidores de este cotransportador han mostrado eficacia en la disminución de la velocidad del deterioro renal al disminuir principalmente la albuminuria, por lo que la identificación de la expresión de SGLT2 en enfermedad glomerular, comparado con riñones sanos, podría reconocer a pacientes potencialmente respondedores al tratamiento con inhibidores de SGLT-2.

Objetivo: Determinar expresión de SGLT-2 en biopsias de tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular comparado con biopsias de tejido renal sano.

Métodos: Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, del registro de pacientes del servicio de nefrología y de histopatología se seleccionaron los bloques de biopsia de tejido renal de pacientes con glomerulopatías y de riñones trasplantados de donador vivo del periodo de noviembre del 2019 a marzo del 2023, se ingresaron al estudio 130 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se dividieron en dos grupos: sanos n:30, glomerulopatías n:100, este último se subdividió en 7 subgrupos dependiendo de glomerulopatía analizada. Con técnica de inmunohistoquímica con anticuerpo contra SGLT2, se identificó la expresión de SGLT-2. Del expediente clínico registraremos las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, comorbilidades (DM, HAS, DLP, obesidad), depuración de creatinina y de filtrado glomerular, proteinuria, albuminuria y tratamiento médico.

Resultados: Se encontró en la base de datos 10 enfermedades glomerulares diferentes, la hipertensión arterial sistémica se encuentra en más de la mitad de la población de estudio, seguido de enfermedad autoinmune y diabetes mellitus, el principal síndrome nefrológico encontrado es el síndrome nefrótico, la glomerulopatía más frecuente diagnosticada por biopsia, es la nefropatía lúpica, seguida de nefropatía nodular diabética la cual presento, en el 63% otro patrón de lesión glomerular agregado, principalmente GFyS con variedad de la punta. La expresión de SGLT2, se demostró con inmunotinción con anticuerpo anti-SGLT2, en la muestra de control de tejido renal sano, hay expresión principalmente tubular, lo que es espero fisiológicamente.

Con respecto al objetivo general del estudio, aun no podemos comparar la expresión de SGLT-2 entre tejido renal de glomerulopatías y tejido renal sano, ya que solo hemos podido estandarizar la técnica de inmunotinción en tejido desparafinado, por falta de anticuerpo anti-SGLT2, no se puede realizar la inmunohistoquímica del resto de la muestra, el plan es que al obtener más recursos, se realice la medición de expresión del receptor y será interesante ver como se relacionan con la enfermedad glomerular, además se asociar variables como el grado de proteinuria/albuminuria, diabetes, el uso de fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona, esperamos tener estos resultados a finales del mes de agosto 2023.

Conclusiones: Encontramos múltiples enfermedades glomerulares en la muestra de estudio, siendo con mayor incidencia nefritis lúpica, el síndrome nefrótico sigue siendo la presentación clínica con más frecuente, dentro de las comorbilidades más frecuentes se encuentran, hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes y diabetes mellitus. La nefropatía nodular diabética se encontró con mayor relación con otros patrones de lesión glomerular comparado con lo reportado en la bibliografía y la nefropatía por IgA tiene baja incidencia en nuestra población.

Con lo que respecto a la expresión de SGLT2, la cual se demostró con inmunotinción con anticuerpo anti-SGLT2, en la muestra de control de tejido renal sano, hay expresión principalmente tubular, que es lo esperado fisiológicamente.

ABREVIATURIAS

AAV. Vasculitis asociada a ANCA

ANCA. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anti-GBM. Anticuerpos contra la membrana basal glomerular.

AMP. monofosfato de adenosina

AMPc. monofosfato de adenosina cíclico.

ARN. Ácido ribonucleico

ARNm. Ácido ribonucleico mensajero

DM: Diabetes mellitus

DLP: Dislipidemia

ATP. Adenosín Trifosfato de Adenosina

CFTR. regulador transmembrana de la fibrosis quística.

CrS. Creatinina sérica

C3G. Glomerulopatía C3

ECM. Enfermedad de cambios mínimos

ERC. Enfermedad renal crónica

GBM. Membrana basal glomerular.

GFyS. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

GLUT1,2,3, 5, 9, y 11: Transportador de glucosa cerebral de tipo 1, 2, 3, 5, 9, y 11

GN. Glomerulonefritis

GNMP. Glomerulonefritis membranoproliferativa

HAS. Hipertensión arterial sistémica.

HIF. Factor inducible por hipoxia

IC-GNMP. Glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos

iSGLT2. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

Km: Constante de Michaelis-Menten.

LES. Lupus eritematoso sistémico

LLC-PK1. células cultivadas del túbulo proximal

NHE3: transportador Na^+/Pi IIa, intercambiador Na^+/H^+ tipo 3

NHERF3. proteína asociada al terminal C del cotransportador Na/Pi

NlgA. Nefropatía por inmunoglobulina A

NL. Nefritis lúpica.

NM. Nefropatía membranosa

MAP17. proteína asociada a la membrana.

MAPK. Proteína quinasa activada por mitógenos

mM: Milimolar.

PDZK1. gen de la NHERF3

SGLT2. cotransportador de sodio-glucosa 2

SLC2A. gen que codifica al GLUT2.

SSSF. familia de simportadores de sustrato de sodio

SRAA. Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG. Tasa de filtrado glomerular.

TM: dominio transmembrana.

VlgA. vasculitis por inmunoglobulina A

INTRODUCCIÓN

En la Diabetes mellitus (DM) se incrementan los niveles de glucosa en sangre y por ende las cantidades de glucosa filtrada por los riñones, lo que aumenta la carga de glucosa tubular, con un estado de hiperfiltración, asociado a un aumento en la capacidad de transporte de glucosa del 20 a 30 %, con expresión de la proteína renal de SGLT2 aumentada entre un 40 y 80 % en las primeras etapas de los modelos genéticos de ratón con DM. ¹

El bloqueo de cotransportadores de glucosa ha demostrado en modelos de ratones reducir la tasa de filtrado glomerular (TFG) que es una cuantificación de función renal calculada mediante formulas, independientemente de la reducción de la glucosa sérica, además de atenuar la albuminuria y la inflamación en el riñón. ² En revisiones sistemáticas y ensayos clínicos se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) retrasan la progresión de la enfermedad renal, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2, al reducir principalmente la albuminuria y el estado de hiperfiltración tubular. ³⁻¹²

No obstante, pesar de que la expresión de SGLT2 se encuentra alterada en condiciones de hiperglicemia, en modelos experimentales in vitro e in vivo, no queda muy clara la hipótesis de la expresión de SGLT2 en tejido renal con enfermedad glomerular de origen no diabético.¹² Por lo que se realizó la presente investigación para comparar la expresión de esta proteína cotransportadora de glucosa en biopsias de pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica glomerular versus biopsias cero la cual se toma al momento de colocar el injerto renal, en pacientes con trasplante renal vivo, al ser de donador sano y con función renal normal, se considera tejido renal sano, para identificar la posibilidad de utilizar la sobreexpresión de SGLT2 como diana terapéutica en la enfermedad glomerular primaria o secundaria.

MARCO TEÓRICO

En mamíferos, el movimiento de entrada y salida de glucosa de las células se lleva a cabo mediante los transportadores de glucosa en la membrana celular. Los transportadores se pueden dividir en 3 tipos de acuerdo con su función y estructura¹³⁻¹⁷:

1. GLUTs: operan mediante difusión facilitada.
2. El SGLT operan mediante transporte activo acoplado a sodio en contra de un gradiente de concentración.
3. SWEET: proteína candidata al eflujo de glucosa en enterocitos y hepatocitos.

GLUT 1

GLUT1 se encuentra en alta densidad en los eritrocitos, cerebro, barrera hematoencefálica, y tejido fetal¹⁸. Es una de las proteínas transmembrana más ampliamente estudiada. Sus sustratos predominantes son glucosa, galactosa, manosa, glucosamina^{19,20}.

Posee un constante de Michaelis (Km) el cual nos indica la concentración de sustrato a la cuál la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima, para un flujo de glucosa de 2 milimolar (mM) que es la fracción decimal de un molar, significativamente menor que las concentraciones séricas de glucosa²¹.

GLUT 2

Se encuentra en alta densidad en tejido hepático, células beta pancreáticas, intestino y otras líneas celulares provenientes de endodermo²². Sus sustratos son glucosa, fructosa, galactosa, manosa, glucosamina²⁰. Posee un Km de 20 mM para la glucosa y de 67 mM para fructosa²¹. La glucosa y fructosa entran a la circulación portal por un transporte facilitado por GLUT2²³. En hígado, GLUT2 capta fructosa de la circulación portal por lo que sus concentraciones en sangre periférica son bajas²⁴. Las mutaciones de GLUT2 en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal induce glucosuria²⁵.

GLUT 3

Se encuentra predominantemente en tejido encefálico²⁶. El Km suele ser 1 a 2 mM por debajo de las concentraciones de glucosa en sangre²¹. Sus sustratos son glucosa, galactosa, manosa y xilosa²⁰. Se regula al alza en condiciones de hipoxia mediada por la transcripción del factor inducible por hipoxia (HIF)²⁷, así como por la depleción intracelular de ATP²⁸.

GLUT 4

Se expresa en tejidos sensibles a insulina como tejido adiposo, músculo esquelético y corazón. Su Km es similar a las concentraciones séricas de glucosa en sangre en ayuno y no cambia con el efecto de la insulina²⁹, de especial interés en diabetes y síndromes de resistencia a la insulina. Sus sustratos son glucosa y glucosamina²⁰.

Otros GLUTs

GLUT5 posee mayor afinidad para glucosa que para fructosa²⁰, y es abundante en intestino delgado, riñón y espermatozoides, con menor expresión en tejido adiposo y músculo^{30,31}. GLUT7 y 11 tienen la misma afinidad para glucosa que para fructosa. GLUT9 posee mayor afinidad para fructosa, aunque también transporta urato³². Otros tipos de GLUT han sido menos caracterizados.

Transporte renal de glucosa

El glomérulo filtra aproximadamente 180 gr de glucosa al día³³, y menos del 1% de la glucosa filtrada debe aparecer en orina. Después de la absorción intestinal de glucosa, los riñones liberan aproximadamente el 20% de la glucosa corporal total, es responsable del 40% de la gluconeogénesis en túbulo proximal, y libera aproximadamente el 50% de la glucosa circulante en condición de ayuno³⁴. La capacidad reabsortiva renal se da principalmente en el túbulo proximal³⁵. Debido a que la glucosa es una molécula hidrofílica, la membrana lipídica de las células es impermeable a ella. El riñón expresa dos diferentes tipos de transportadores de glucosa: los transportadores de solutos SLC5, conocidos como cotransportadores sodio-glucosa (SGLT), y los transportadores SLC2A (GLUTs)³⁶. Los primeros se

expresan en la membrana apical, mientras los GLUTs se expresan en la membrana basolateral.

Transportadores sodio-glucosa (SGLT)

Se han identificado cerca de 220 transportadores SLC5, cuyas proteínas son también conocidas como familia de simportadores de sustrato de sodio (SSSF)³⁷, de las cuales 12 transportadores se han identificado en el genoma humano³⁸. Dichas proteínas además de glucosa pueden transportar otros sustratos como ácidos grasos de cadena corta³⁹. Sin embargo, a nivel renal se expresan 2: SGLT1 (SLC5a1) y SGLT2 (SLC5a2).

El SGLT1 transporta glucosa y galactosa, posee alta afinidad (Km 0.35 mM) y baja capacidad; SGLT2 transporta glucosa, tiene baja afinidad (Km 1.1 mM) y alta capacidad³⁶. SGLT1 y SGLT2 poseen 14 dominios transmembrana (TM1 – TM14) que favorecen el gradiente para el transporte acoplado de sodio y glucosa; el gradiente intracelular es secundario al efecto de la Na⁺/K⁺ ATPasa de la membrana basolateral, por lo que el mecanismo de transporte es activo secundario.

SGLT1

SGLT1 posee la misma capacidad de transporte para glucosa o galactosa y sodio, con estequiometría 1:2. Reabsorbe 10% de la glucosa filtrada, esencialmente en el segmento S3 del túbulo proximal⁴⁰. Los dominios TM1 – TM5 y TM6 – TM10 forman una estructura repetida invertida. En la estructura de SGLT1, una región estrecha (vestíbulo) se extiende desde la porción citosólica hacia la zona de unión con el sustrato, mostrando una conformación de apertura intracelular⁴¹.

SGLT1 acopla el transporte de 2 moléculas de Na⁺ con 1 molécula de glucosa. El sitio de unión a Na⁺ se encuentra en TM1 en una zona opuesta al sitio de unión a glucosa, y es requisito para la absorción de glucosa que primero se da el acomplamiento del Na⁺⁴². El sitio de unión de la glucosa se encuentra en residuos de serina, asparagina y treonina en la porción intracelular de TM1, TM5 y TM8⁴³. SGLT1 tiene un pool de vesículas endocíticas intracelulares que pueden adherirse

rápidamente a la membrana celular. Su expresión es estimulada por la proteína cinasa A y es inhibida por la proteína cinasa C^{44,45}. Además del riñón, SGLT1 se expresa en el intestino, glándulas salivales, y glándulas mamarias. En el epitelio intestinal es responsable de la captura de glucosa⁴⁰.

SGLT2

El transportador SGLT2 se clonó por vez primera en 1992 en el laboratorio de Wells y cols⁴⁶, aunque su función no fue del todo esclarecida hasta los reportes de mutaciones del gen SLC5A2 en pacientes con glucosuria familiar. SGLT2 tiene capacidad de transportar glucosa y sodio con estequiometría 1:1. Reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal⁴⁰.

Su expresión es casi exclusiva del riñón. Comparte una homología estructural con SGLT1 del 60%. La función de SGLT2 depende de la proteína de membrana MAP17 que coadyuva en la intensa activación del transportador sin cambiar el número de proteínas presentes en la membrana celular^{47,48}.

La pérdida de función del gen de SGLT2 o MAP17 tiene como consecuencia el desarrollo de glucosuria renal familiar^{49,51}. MAP17 tiene interacción con la proteína intracelular PDZK1 (también conocida como NHERF3), la cual a su vez interacciona con otros transportadores como el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), transportador Na^+/Pi^- Ila, intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3), intercambiador $\text{Cl}^-/\text{formato}$ y el intercambiador urato/anión⁵²⁻⁵⁵. Por tanto, la interacción directa de MAP17 con el cuarto dominio PDZ de la proteína PDZK1 acercaría a SGLT2 con otros transportadores en la proximidad⁵⁶ como NHE3, lo que a su vez regularía a la alza al simportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, influyendo en la regulación de la homeostasis ácido-base⁵⁷, pudiendo formar parte de un complejo: SGLT2/PDZK1/NH3⁵⁸. A la fecha, no se ha detectado una directa interacción entre MAP17 y SGLT1, pero si entre MAP17 y SGLT3⁴⁷.

El AMPc incrementa la actividad de SGLT2 en aproximadamente el 200%, la proteína cinasa C incrementa la actividad en 50%, mientras la insulina induce un aumento del 250% en el transporte de Na^+ y glucosa^{42,59}.

Expresión de SGLT en tejido renal

La evidencia actual sugiere que el umbral de reabsorción renal de SGLT2 en humanos y modelos murinos con diabetes se encuentra incrementado en estados de hiperglicemia⁶⁰. Así mismo la expresión de la proteína y ARN mensajero (mARN) se incrementa en células cultivadas de túbulo proximal de individuos con diabetes comparado con individuos sin diabetes⁶¹. La expresión del mRNA de SGLT en modelos murinos con diabetes persiste incrementada a pesar del deterioro de la función renal⁶². Estos hallazgos son relevantes al demostrarse eficacia de la inhibición de SGLT2 aún en pacientes con tasa de filtrado glomerular reducida (> 25 ml/min).⁶³

Sin embargo, la expresión de SGLT2 no se limita a la región tubular proximal. Las células del epitelio proximal pueden presentar un efecto metaplásico hacia la zona de las células parietales de la cápsula de Bowman, lo que se ha conceptualizado como “cápsula de Bowman tubularizada”, las cuales ya se han identificado hace 20 años por el grupo de investigación de Lindop mediante análisis de microscopía electrónica⁶⁴.

Recientemente, Tabatabai y cols, demostraron, en un modelo murino, la expresión de SGLT en la cápsula de Bowman tubularizada desde el polo urinario hasta el polo vascular, con la consecuente capacidad de reabsorción de glucosa dentro del corpúsculo renal antes de su paso por el túbulo proximal, lo que puede alterar las concentraciones distales de glucosa luminal⁶⁵.

Las concentraciones lumbales de glucosa regulan de forma dinámica la expresión del cotransportador. Sunilkumar y cols, demostraron que la actividad de SGLT en células cultivadas del túbulo proximal (LLC-PK1) fue significativamente menor en un medio con 17.5 mM de glucosa comparado con un medio con sólo 5 mM de glucosa, siendo el cotransportador SGLT2 el responsable de la menor reabsorción celular de glucosa, efecto mediado por la reducción intracelular de AMP cíclico e hipofosforilación de p38 y la proteína MAPK⁶⁶.

Albertoni-Borghese y cols, evaluaron un modelo de diabetes inducida por estreptozotocina en ratas Wistar, detectando que la expresión de SGLT2 fue persistentemente menor independientemente de los días desde los que se administró el fármaco, que puede ser por un mecanismo protector ante la hiperglicemia o bien a modificaciones estructurales del sitio activo de la proteína⁶⁷.

La evaluación de la expresión proteica de SGLT2 no se ha limitado a muestras de tejido renal. Rahmoune y cols., utilizaron cultivo de células del epitelio proximal exfoliadas obtenidas a partir de un método de aislamiento inmunomagnético de la orina. En un ambiente de cultivo hiperglicémico de pacientes con diabetes tipo 2, las células del epitelio proximal cultivadas expresaron de forma significativa más SGLT2 y GLUT2 comparado con muestras obtenidas de individuos sanos⁶¹.

Los efectos de la expresión aumentada de SGLT2 pueden inducir a una disminución marcada de la sobrevivencia de la célula tubular proximal. Aparentemente el efecto es secundario a la inhibición de la expresión de Sirtuina-1 (SIRT1) mediado por el incremento de la captación celular de glucosa por SGLT2 en un medio de cultivo hiperglicémico, y potenciado por la vía de GLUT2 y factor nuclear del hepatocito 1- α ⁶⁸. Este efecto fue inhibido satisfactoriamente con la adición de canagliflozina al medio de cultivo hiperglicémico.

Recientemente, Srinivasan-Sridhar y cols., evaluaron las diferencias de expresión de mRNA de SGLT2 de varias enfermedades renales comparándolas con controles sanos de 2 importantes cohortes: Banco Renal Europeo de ADN complementario (ERCB) y Red de Estudio de Síndrome Nefrótico (NEPTUNE). De la cohorte ERCB se obtuvieron 191 muestras de tejido (98 tejidos de glomérulos y 93 tejidos de tubulointersticio); de la cohorte NEPTUNE se obtuvieron 124 muestras de tejido de pacientes con diferentes glomerulopatías (40 con nefropatía membranosa, 21 con enfermedad de cambios mínimos, 40 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 23 con nefropatía por IgA). Entre los pacientes de la cohorte ERBC, la expresión de mRNA de SGLT2 en túbulos y glomérulos fue significativamente mayor en controles sanos y significativamente menor en pacientes con enfermedad renal diabética. La expresión tubular tuvo correlación positiva débil con la tasa de filtrado glomerular

estimada mediante MDRD y la hemoglobina glucosilada ($r= 0.33$ y 0.34 , respectivamente; $p < 0.05$), y tuvo correlación negativa débil con fibrosis intersticial ($r= 0.21$, $p < 0.05$). En la cohorte NEPTUNE, no se identificaron diferencias de expresión entre las diferentes glomerulopatías incluidas¹⁰.

Otro estudio clínico relevante fue llevado a cabo por el grupo de investigación de Solini y cols., quienes evaluaron tejido renal obtenido por nefrectomía por cáncer renal (T1N0M0) de 19 pacientes con diabetes tipo 2 y pareados por edad y tasa de filtrado glomerular con 20 pacientes sin diabetes. Se determinó la expresión de SGLT1, SGLT2, GLUT1 y GLUT2, mediante técnica de PCR en tiempo real y valoración de tejido con inmunohistoquímica. En todo el tejido renal, se detectó acoplamiento de expresión entre SGLT2-GLUT2 y SGLT1-GLUT1, con expresión significativamente menor en pacientes diabéticos comparados con sus pares controles¹¹.

En un análisis reciente de Hakroush, Samy et al., donde tratan de comparar la expresión de SGLT-2 en vasculitis renal y nefritis lúpica, con detección de ARNm de SGLT2 (codificados por *SLC5A2*) además de inmunotinción, en muestras de tejido renal del compartimento tubo intersticial de 31 controles sanos, 17 con nefropatía diabética, 25 con NlgA, 21 con vasculitis renal y 32 con nefritis lúpica y compartimentos glomerulares de 21 controles sanos, 12 con nefropatía diabética, 27 con NlgA, 23 con vasculitis renal y 32 con nefritis lúpica. Se realizó análisis comparativo. En vasculitis renal y nefritis lúpica, la expresión del ARNm de *SLC5A2* tubulointersticial fue significativamente mayor en comparación con el compartimento glomerular ($p < 0,0001$) y curiosamente, la función renal se correlacionó positivamente con la expresión de ARNm de *SLC5A2*. En comparación con los riñones de control sanos, se detectó una reducción significativa de los niveles de expresión del ARNm de *SLC5A2* tubulointersticial en la nefropatía diabética ($p = 0,01$), mientras que la NlgA, la vasculitis renal y la nefritis lúpica no difirieron significativamente. Por el contrario, el *SLC5A2* glomerular se redujo significativamente en la nefropatía diabética ($p=0,0005$), IgAN ($p=0,0003$), vasculitis renal y nefritis lúpica ($p < 0,0001$). no se observó ninguna asociación entre la función

renal y *SLC5A2* en la nefropatía diabética y la NlgA. En resumen, este análisis comparativo reveló una expresión tubulointersticial predominante de SGLT-2 en vasculitis renal y nefritis lúpica. Además, la peor función renal se correlacionó con la pérdida de la expresión de SGLT-2 tubulointersticial, particularmente en la vasculitis renal y la nefritis lúpica¹².

En resumen, a pesar de que la expresión de SGLT2 se encuentra alterada en condiciones de hiperglicemia, en modelos experimentales in vitro o in vivo y en análisis de tejido, hay reportes que indican una disminución de la expresión de mRNA de SGLT2 mientras que otros han reportado una marcada sobre expresión de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, cerca del 10% de los habitantes presenta algún grado de daño renal y menos del 50% busca atención médica oportuna. Actualmente, la estrategia terapéutica está basada en el control de factores de progresión como el tabaquismo, obesidad, hábitos alimentarios, control de tensión arterial, control glicémico y uso de fármacos que modifican el curso de la enfermedad como los bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores del SGLT2. Este último ha modificado de forma importante el pronóstico de progresión en pacientes con enfermedad renal crónica diabética,^{2,-12, 62,63} teniendo como sustento que hay aumento de la expresión de SGLT2 en tejido renal con nefropatía diabética.⁶² Sin embargo, en otras glomerulopatías, la efectividad de los inhibidores de SGLT2 no ha sido clara y los efectos de la hiperfiltración dados por el SGLT2 en ausencia de hiperglicemia continua siendo una de las causas de progresión del daño renal.³ Por lo que se planteó determinar la expresión de SGLT2 en tejido renal con enfermedad glomerular, comparado con tejido renal sano, describiendo las características de la expresión. Con la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la diferencia en la expresión de SGLT-2 en tejido renal en pacientes con enfermedad glomerular comparado tejido renal sano?

JUSTIFICACION

El daño glomerular cuando evoluciona a cronicidad, la gran mayoría de los pacientes necesita de sustitución de la función renal con diálisis, hemodiálisis o trasplante renal. En pacientes diabéticos la hiperglicemia persistente incrementa la expresión SGLT2, respondiendo apropiadamente al tratamiento de fármacos inhibidores de esta proteína renal. Sin embargo, en pacientes con glomerulopatías de origen no diabético, en diferentes modelos experimentales y ensayos clínicos no se ha llegado a un consenso sobre la expresión de SGLT2, además del posible impacto que tiene el uso de iSGLT2, para intentar reducir el avance de la patología renal.

Se propuso la presente investigación para comparar la expresión de esta proteína cotransportador de glucosa en biopsias de pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica glomerular versus biopsias cero de pacientes con trasplante renal vivo, para identificar la posibilidad de utilizar la sobreexpresión de SGLT2 como diana terapéutica en la enfermedad glomerular primaria o secundaria en futuros ensayos clínicos.

HIPÓTESIS

H1: La expresión de SGLT-2 en biopsias de tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular comparado con biopsias de tejido renal sano es significativamente diferente.

Ho: La expresión de SGLT-2 en biopsias de tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular comparado con biopsias de tejido renal sano no es significativamente diferente.

OBJETIVOS

General:

Comparar la expresión de SGLT-2 en biopsias de tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular y de biopsias de tejido renal sano.

Específicos:

En biopsias de tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular y de pacientes sometidos a trasplante renal vivo relacionado conocer:

- La expresión renal de SGLT2.
- El grado de tasa de filtración glomerular
- La etiología de la patología renal
- Las características demográficas

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Diseño del estudio: Se realizó, estudio transversal, descriptivo analítico de casos y controles, de noviembre del 2019 a mayo del 2023, Se describió las características clínicas y bioquímicas de la población en estudio, la expresión de SGLT2 en el tejido renal, con posterior correlación de las variables para conocer el grado de asociación tanto positiva como negativa.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes en los que se obtuvo tejido renal por medio de biopsia percutánea, por cursar con síndrome glomerular, glomerulopatía primaria o secundaria, tejido de injerto renal obtenido por biopsia protocolaria en ausencia de enfermedad renal manifiesta en donador renal, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a mayo 2023.

Universo de trabajo: Pacientes referidos al departamento de nefrología y trasplante renal del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 2019-2023

Grupo de casos: Pacientes con biopsia de tejido renal con enfermedad glomerular primaria o secundaria

Grupo de control: Paciente con biopsia de tejido renal protocolaria de donador vivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tejido renal de pacientes con enfermedad glomerular primaria o secundaria obtenido por biopsia renal percutánea de noviembre 2019 a mayo 2023, indicada por sospecha de:

- Glomerulopatías primarias.
 - o Nefropatía membranosa.
 - o Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
 - o Enfermedad de cambios mínimos.
 - o Nefropatía / vasculitis IgA.
 - o Vasculitis de pequeño vaso asociada a ANCA.
 - o Nefritis lúpica.

- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Glomerulonefritis por anticuerpos contra MBG
- Glomerulopatías secundarias (enfermedades sistémicas)
- Síndrome glomerulares
 - Síndrome nefrótico
 - Síndrome nefrítico

Tejido renal de pacientes donadores vivos, sometidos a nefrectomía por trasplante renal vivo de noviembre del 2019 a mayo del 2023. En los cuales se realiza biopsia renal cero (inicial) al momento de nefrectomía de forma protocolaria para tener estado histológico inicial del injerto renal.

- Mayores de 18 años
- Sin datos clínicos ni histológicos de lesión renal aguda.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que en tejido renal presenta datos de esclerosis global.
- Alteraciones que modifican la expresión de SGLT2 en tejido renal:
 - Pacientes en terapia de soporte de la función renal en los últimos 6 meses
 - Pacientes con falla cardíaca crónica descompensada, insuficiencia hepática descompensada, cáncer, infección en los últimos 30 días y enfermedad poliquística renal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Muestra de tejido insuficiente para análisis histológico, inmunohistoquímico y PCR.
- Información insuficiente en el expediente clínico

TAMAÑO DE MUESTRA

Muestreo no probabilístico de acuerdo con los criterios de selección

Cálculo de la muestra.

En ensayos clínicos de pacientes sin glomerulopatía se ha observado una proporción de expresión de SGLT2 de 15% y con glomerulopatía de 50%. Asumiendo encontrar proporciones similares en biopsias de pacientes con y sin glomerulopatía, utilizando una fórmula para diferencias entre 2 proporciones, para un poder de 0.80 y un error tipo 1 de 0.,05 se requiere una población de 62 pacientes distribuidos de la manera siguiente:

Biopsias de pacientes con glomerulopatía: 31

Biopsias de pacientes cometidos a trasplante renal: 31

$$n = \frac{P_1 (1-P_1) + P_2 (1-P_2)}{(P_2-P_1)^2} \int \alpha\beta$$

Dónde: P1: 15%; P2: 50%; $\int\alpha\beta$: 10

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Número de años de una persona	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Género biológico de una persona (masculino/femenino)	Cualitativa	Dicotómica	Masculino/femenino
Peso	Medida en kilogramos de masa de un paciente	Cuantitativa	Continua	Kg
Talla	Medida de cálculo de estatura de un paciente	Cuantitativa	Continua	cm
Índice de masa corporal	Valor obtenido a partir de los kilogramos del paciente divididos entre la talla en metros al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²
Glomerulopatías	Enfermedades afectan a la estructura y función del glomérulo. se categorizan en aquellas que afectan al riñón de forma primaria y aquellas en las que la afectación renal es parte de una alteración sistémica (secundarias).	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía por IgA • Nefropatía membranosa • Enfermedad de cambios mínimos • Glomeruloesclerosis focal y segmentaria • Glomerulonefritis relacionada con infecciones. • Glomerulonefritis membranoproliferativa • Vasculitis asociada a ANCA. • Nefritis lúpica. • Glomerulonefritis por anticuerpos contra MBG • Nodular diabética.

Tejido renal	El es material histológico obtenido por medio de biopsia renal que pueda examinarse con un microscopio en busca de expresión de SGLT2.	Cualitativa	Nominal.	Número de glomérulos Grado de fibrosis intestinal. Grado de inflamación intersticial. Grado
Hipertensión arterial	Enfermedad sistémica caracterizada por una presión arterial sistémica > 140/90 mmHg según la ESH	Cualitativa	Dicotómica	Si/no
Tasa de filtrado glomerular (CKD-EPI)	Cuantificación de función renal medida mediante fórmula CKD-EPI	Cuantitativa	Continua	ml/min
Albuminuria	Exceso de albúmina en la orina	Cuantitativa	Continua	Mg/24 horas
Creatinina	Biomarcador útil para el diagnóstico de enfermedad renal (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Tratamiento con bloqueo de sistema renina angiotensina (SRAA)	incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y los inhibidores de la renina y aldosterona.	Cualitativa	Dicotómica	Si/no
Tratamiento inmunosupresor	Fármacos utilizados en contexto de glomerulopatías primarias y secundarias.	Cualitativa	Dicotómica	Si/no
Inmunotinción de SGLT2	Tinción del tejido renal desparafinado con anticuerpo dirigido contra SGLT2	Cualitativa	Ordinal	1: Leve intensidad 2: moderada intensidad 3: severa intensidad.
ARNm	Medición de codificación de secuencia de aminoácidos de <i>SLC5A2</i> por PCR.	Cuantitativa	Continua	Copias.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EMPLEAR.

Posterior a la autorización del protocolo por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, se explicó las características del estudio y se firmó consentimiento informado del paciente que cumplió con los criterios de inclusión y testigos. Se contactaron por medio de trabajo social o en consulta externa de nefrología.

En los bloques de biopsias renales de los pacientes que firmaron consentimiento informado, ubicadas en el servicio de patología del CMN 20 de Noviembre, se realizaron cortes de tejido de 2 micras con microtomo. Posteriormente se realizaron los siguientes procesos:

Inmunotinción:

Se realizó Inmunohistoquímica con Anti-SGLT-2 (ab85626) anticuerpo policlonal de conejo reactivo con humano.

Proceso:

Paso 1: Desparafinación y deshidratación con etanol (EtOH) al 100, 96, 80, 70, 50% y TBS + Triton 0.025% (TBST).

Paso 2: Recuperación antigénica. Buffer Citratos pH=6; 0.01M (90°C x 35 min).

Paso 3: Enfriamiento 30 min, posteriormente lavados con TBST (2 x 3min).

Paso 4: Bloqueo peroxidasa endógena H₂O₂ 5 min, posteriormente lavados con TBST (3 x 2min).

Paso 5: se realiza un bloqueo antigénico con Background Blocker por 5 min.

20uL Ab 1° - anti- SGLT2 (1:20) overnight 4°C (en cámara húmeda).- Kit Posteriormente lavados (3x2min).

Paso 6 se realiza marcaje con PolyVue enhancer (10min) posteriormente lavados (3x2min).

Paso 7 se realiza marcaje con PolyVue HRP (10 min) posteriormente lavados (3x2min).

Paso 8 se aplica cromógeno (5-15min) (DAB 10% en Buffer) – Kit posteriormente lavado rápido (1 lavado 15 seg).

Paso 9 se aplica tinción de Hematoxilina 1 min (el tiempo es variable).

Paso 10 se realiza Viraje con Li₂CO₃ sat (Carbonato de Litio) (Pasada rápida).

Paso 11: se aplica H₂O desionizada.

Paso 12: Deshidratación (EtOH 50, 70, 80, 96, 100) 3 min c/u.

Paso 13: se aplica Xilol.

Paso 14: Montaje microscopía de luz.

Se realiza testigo (negativo) en tejido de Mama, que sabemos que no expresa SGLT2. Figura 1.

Tejido renal con tinción. Figura 2 y 3.

Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, comorbilidades (DM, HAS, DLP, obesidad), depuración de creatinina y de filtrado glomerular, proteinuria, albuminuria, tratamiento médico.

Se realizó registro de variables y tabulación en el programa Microsoft Excel.

CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD PARA EL PACIENTE:

La realización de este estudio no represento ningún riesgo para los pacientes, ya que el tejido que se estudió se tomó a partir de biopsias realizadas previamente como parte del diagnóstico y seguimiento al tratamiento de enfermedad glomerular de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La inclusión de estos pacientes en este estudio no afecto al diagnóstico y/o tratamiento de este, se tomó una porción de 2 a 3 mm a partir de la biopsia para su estudio en el marco del protocolo. Esto se realizó siempre y cuando no afecto al diagnóstico histopatológico que se requirió para la atención médica y seguimiento del paciente

CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES:

- El manejo adecuado de tejido renal para su análisis por inmunohistoquímica fue acorde con las medidas de bioseguridad establecidas en la **NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-1995**, Que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica. Los RPBI generados, se manejaron acorde a la NOM antes mencionada. Los investigadores en el laboratorio utilizaron Equipo de Protección Personal (Bata de algodón, guantes de latex).
- Por cuestiones de Pandemia COVID19, se uso cubrebocas en espacios cerrados durante el analisis de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución de variables cuantitativas se determinó con prueba Shapiro – Wilk. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba de normalidad y cantidades absolutas y porcentaje para las variables cualitativas. Se realizo el análisis de la expresión del SGLT2 en tejido renal, de diferencias de medias con prueba *t de Student* o *U de Mann Whitney* para variables cuantitativas de acuerdo con la prueba de normalidad y chi cuadrada para variables cualitativas, para la comparación entre múltiples variables, se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis y corrección de Bonferroni para aquellos que sean significativos. Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$. Se utilizo el programa estadístico GraphPad 9.

RESULTADOS

Se evaluaron de forma retrospectiva los expedientes que comprenden el periodo de noviembre del 2019 a marzo del 2023, de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Figura 1.

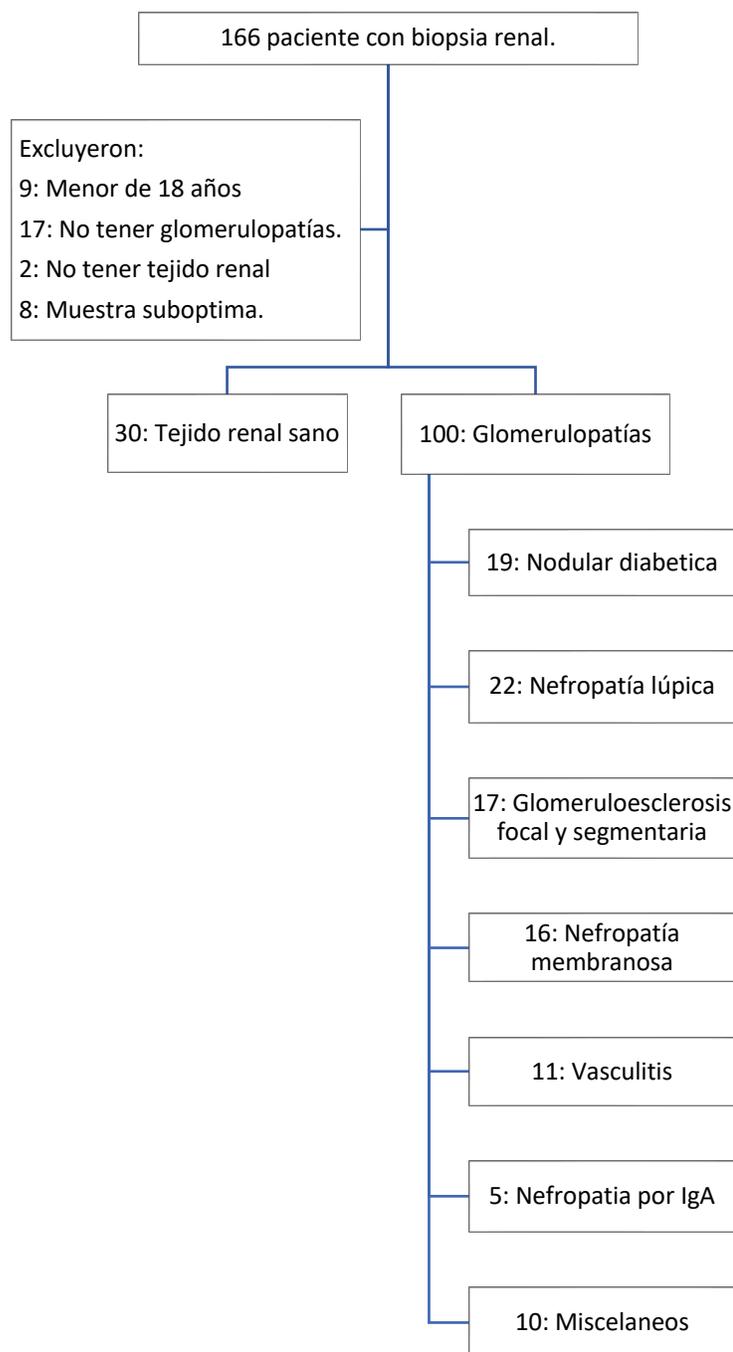


figura 1. Diagrama descriptivo de la subdivisión de grupos.

Se tomó la decisión de incluir más pacientes respecto al indicado por el cálculo de la muestra, porque en el grupo de glomerulopatías se encontraron múltiples patologías las cuales se dividieron en subgrupos. Se tomo como grupo control 30 pacientes que fueron donadores sanos, los cuales tenían edad promedio 38.8 (± 12.1 años), el 46.6% con sexo femenino, con peso promedio de 67.4 (± 10.8) kg, índice de masa corporal (IMC) promedio de 24.1 kg/m². sin comorbilidades y el motivo de realización de biopsia fue biopsia cero al momento del trasplante renal.

Entre los pacientes con enfermedad glomerular, la edad promedio fue de 46.4 (± 14.8 años). El 55% fueron mujeres, el peso promedio fue de 70.3 (± 13.3 kg), con IMC promedio de 27 kg/m². La comorbilidad más frecuente fue hipertensión que se presentó en el 53%, enfermedad autoinmune en el 38%, siendo la más frecuente lupus eritematoso sistémico. Diabetes mellitus en el 37%. La indicación de la biopsia 40% síndrome nefrótico, 37% proteinuria subnefrótica, 16% proteinuria en rango nefrótico, 21% presento deterioro rápidamente progresivo y 37% presento hematuria glomerular.

Se dividieron en 7 grupos, 1: nodular diabética, 2 nefropatía lúpica, 3: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 4: nefropatía membranosa, 5: vasculitis pauciinmune, 6: nefropatía por IgA y 7: misceláneos (que se agruparon por tener baja incidencia e incluyen enfermedad por cambios mínimos, amiloidosis, glomerulonefritis con patrón membranoproliferativo, y Microangiopatía trombótica. Las características generales de cada grupo se describen en la tabla 1.

En el grupo de nefropatía diabética se incluyeron 19 pacientes, de estos 12 pacientes presentaron un patrón lesión glomerular de esclerosis focal y segmentaria asociado, principalmente de tipo punta.

En el grupo de nefropatía lúpica se subdividieron en las que presentaban patrones proliferativos tipo III y IV (8), con patrones no proliferativo tipo II y V (6) y con presentación mixta (8). 2 pacientes presentaron un patrón lesión glomerular de esclerosis focal y segmentaria asociado tipo punta.

En el grupo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria se subdividieron respecto a la clasificación histológica. Variedad colapsante: 6, celular 1, perihiliar 3, no especifica 7. Se encontraron 15 pacientes con patrón lesión glomerular de esclerosis focal y segmentaria asociado, principalmente tipo punta, pero se consideraron secundarias.

Se realizo el procedimiento de inmunohistoquímica en tejido renal sano (figura 2 y 3), así como en tejido de mama (testigo figura 1), para estandarizar la técnica y aplicarla en el tejido renal que se incluyó en la muestra.

Las lesiones histológicas asociadas, a la lesión glomerular primaria se describen en la tabla 2.

Con respecto al objetivo general del estudio aun no podemos comparar la expresión de SGLT-2 entre tejido renal de glomerulopatías y tejido renal sano, ya que solo hemos podido estandarizar la técnica de inmunotinción en tejido desparafinado, el cual nos llevó más tiempo de lo planeado, aun nos falta nos falta realizar el procedimiento en el tejido que se incluyó en la muestra.

Tabla 1: Características generales.

Glomerulopatía (n)	Sano (30)	ND (19)	NL. (22)	GEFyS (17)	NM (16)	Vasculitis (11)	NlgA (5)	Misceláneos (10)
Edad (DE)	38.3 (±12.3)	47.5 (±11.9)	37.9 (±14.8)	45.4 (±13.6)	52.7± (16.6)	55 (±11.4)	39 (±5)	48.9(±14.2)
Mujer (%)	46.6%	52%	81%	64.7%	43.7%	72.7	80%	70%
Hombre (%)	53.4%	48%	19%	35.3%	56.3%	27.3	20%	30%
Peso Kg (DE)	67.4(±10.8)	72.4 (± 13.1)	64.2 (±11)	72.1 (±15.5)	72.2 (±16.6)	73.5 (±12.1)	76.2 (±10.5)	67.9 (±17.2)
IMC (DE)	24.1(±1.6)	26.6 (±2.8)	25.4 (±4.5)	28.2 (±4.3)	26.9 (±4.3)	28.6 (±5)	29.4 (±7)	26.3 (±4.8)
Hipertensión (%)	0 %	89.4%	18%	64.7%	56.2%	36.3%	40%	60%
Diabetes (%)	0 %	100%	18%	41%	25%	9%	0%	20%
Autoinmune (%)	0 %	10.5%	100%	17.6%	31.2%	63.6%	0%	20%
IFG mil/min (DE)	102 (±18)	31.6 (±24.5)	87.4 (±38.4)	74 (±33.5)	82.6 (±38.1)	28 (±24)	80.2 (±20.3)	62.4 (±34.8)
Proteinuria mg/24 hrs	17 (±38)	4407 (± 3170)	2870 (±2177)	4196 (±3231)	4309 (±1920)	1144 (±592)	2351 (±1474)	6487 (±3408)
Albuminuria mg/24 hrs	8.2 (7)	2680 (±1915)	1334 (±985)	2012 (±1848)	2295 (±1774)	553 (±447)	1031 (±903)	2050 (±1227)
Albumina sérica	4.4 (±0.3)	3.4 (±0.3)	3.3 (±0.8)	3.1 (±0.9)	2.9 (±0.6)	3.4 (±0.6)	3.8 (±0.2)	2.7 (±0.7)
Nefrótico (%)	0%	36.8 %	40%	47%	62.5%	0%	0%	60%
GMRP (%)	0%	26.3 %	18%	11.7%	0%	72.7%	0%	20%
Dislipidemia (%)	30%	42 %	54.5%	76.4%	62.5%	81.8%	40%	70%
Bloqueo SRAA (%)	0%	89.4%	81%	70.5%	100%	54%	80%	80%
Inmunosupresión	0%	26.3%	95.4%	35.2%	62.5%	90.9%	20%	20%

GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, GMRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva, IFG: índice de filtrado glomerular. IMC: índice de masa corporal, ND: nodular diabética, NlgA: nefropatía por IgA, NL: nefropatía lúpica.

Tabla 2: Características histológicas asociadas.

Glomerulopatía (n)	Sano(30)	ND(19)	NL. (22)	GEFyS (17)	NM (16)	Vasculitis (11)	NIgA (5)	Misceláneos(10)
Esclerosis global (%)	0.6%	31%	15.1%	9%	5%	20.6%	22.5%	16%
IFTA < 25% (n)	4	5	16	13	7	7	2	2
IFTA 25-50% (n)	0	13	1	2	4	4	2	5
IFTA > 50% (n)	0	1	1	0	0	0	0	0
NTI (n)	0	13	10	5	7	11	1	3
NTA (n)	6	3	11	5	7	4	3	5
MAT (n)	0	2	2	0	0	0	0	1
GEFyS asociada (n)	0	12	2	17	3	0	0	0
IF autoinmune (n)	0	0	22	0	0	0	5	1
IF hiperfiltración (n)	0	14	0	3	5	0	0	1
IF monoclonal (n)	0	0	0	0	2	0	0	1

GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, IF: inmunofluorescencia, IFTA: fibrosis intersticial, ND: nodular diabética, NIgA: nefropatía por IgA, NL: nefropatía lúpica. NTA: necrosis tubular aguda, NTI: nefritis túbulo intersticial. MAT: microangiopatía trombótica.

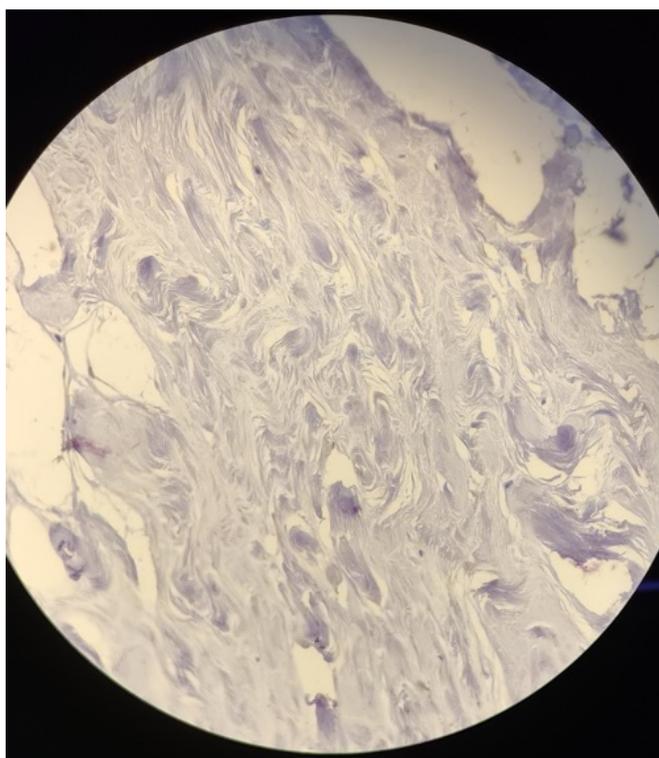


Figura 1.- Microfotografía de tejido de mama (testigo), con tinción de hematoxilina, se aplicó inmunohistoquímico con anticuerpo de SGLT2, no se aprecia marcaje ya que en este tejido no se expresa SGLT2

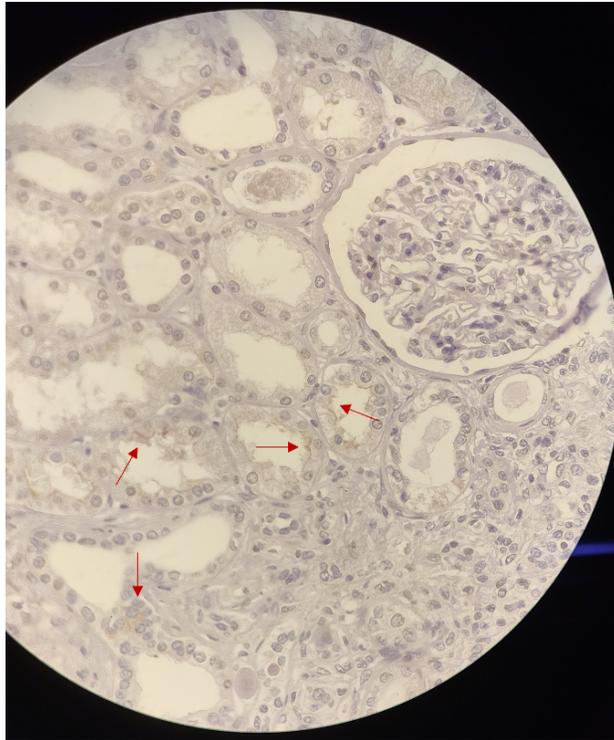


Figura 2. Microfotografía, de biopsia renal, se aprecia un glomérulo, porciones tubulares e intersticio, la expresión a nivel tubular de SGLT2 (flechas rojas) es color café claro por inmunohistoquímica, tinción de fondo con hematoxilina.

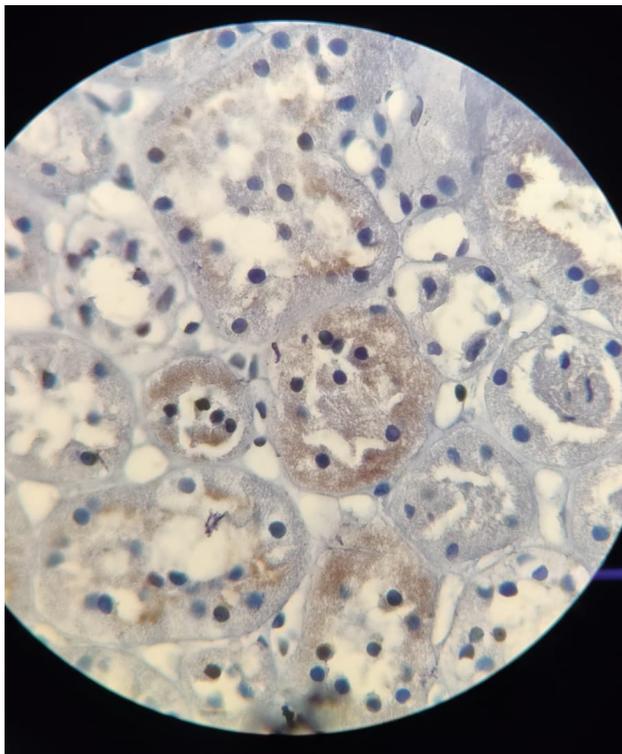


Figura 3. Microfotografía de biopsia renal, donde se enfoca la porción tubular, donde se observa mayor expresión de SGL2 (color café) por inmunohistoquímica, tinción de fondo con hematoxilina.

DISCUSIÓN

En nuestros resultados se describen las características de la población en estudio en la cual se incluyeron 10 enfermedades glomerulares diferentes, las cuales se encontraron reportadas en el periodo de tiempo establecido en el estudio, dentro de lo que destaca en el perfil epidemiológico, que la hipertensión arterial sistémica se encuentra en más de la mitad de la población de estudio y seguido por la enfermedad autoinmune y diabetes mellitus, esto se relaciona con las glomerulopatías mayormente reportadas, el principal síndrome nefrológico encontrado es el síndrome nefrótico, la cual es similar a series reportadas previamente.^{69,70}

La glomerulopatía más frecuente diagnosticada por biopsia es la nefropatía lúpica, siendo el patrón mixto el más descrito, además que el grupo etario es en promedio 10 años menor respecto al resto de las glomerulopatías. Con respecto a la nefropatía nodular diabética llama la atención que el 63% tenían agregado otro patrón de lesión glomerular, principalmente GFyS con variedad de la punta, lo cual es diferente reportado en estudios epidemiológicos previos donde se reportan entre 19.3 a 27%.^{71,72} también llama la atención que la incidencia de nefropatía por IgA, tiene muy poca incidencia en nuestro centro, lo que contrasta con otras series epidemiológicas.⁷³

La realización de inmunohistoquímica con el anticuerpo de SGLT2 de forma inicial, fue un desafío para el equipo de investigación, llevando más tiempo y consumo de recursos de lo previsto, por este motivo no se ha realizado en el tejido renal de la muestra del estudio.

Nuestro estudio se dividió en estudio en dos etapas, actualmente ya se cuenta con la estandarización de la técnica de inmunohistoquímica con resultados favorables que son repetibles, además que se cuenta con las características de la población en estudio (primera etapa). En la segunda etapa se plantea realizar la inmunotinción en toda la muestra del estudio y obtener resultados. (Se realizará en el mes de agosto 2023).

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, es que nos da una panorámica epidemiológica del estado actual de las glomerulopatías en nuestra población, ya que hay algunas variaciones epidemiológicas respecto a la bibliografía reportada, nos proporciona técnicas de inmunohistoquímica para realización de estudios posteriores.

La debilidad principal es la falta de recursos, para llevar a cabo las técnicas tanto de inmunohistoquímica y PCR de ARNm, para la medición de SGLT2, otra debilidad es el sesgo de muestro ya que se realizó no probabilístico.

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos hasta el momento, tenemos una población muy heterogénea con múltiples enfermedades glomerulares, teniendo como comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial sistémica, seguido de enfermedades autoinmunes, siendo lupus eritematoso sistémico de mayor incidencia, por ende, la glomerulopatía más diagnóstica es nefritis lúpica, el síndrome nefrótico sigue siendo la presentación clínica más frecuente en las glomerulopatías. La nefropatía nodular diabética se encontró con mayor relación con otros patrones de lesión glomerular comparado con lo reportado en la bibliografía y la nefropatía por IgA tiene baja incidencia en nuestra población. Con lo que respecto a la expresión de SGLT2, la cual se demostró con inmunotinción con anticuerpo anti-SGLT2, en la muestra de control de tejido renal sano, hay expresión principalmente tubular, lo que es, esperado fisiológicamente.

Al contar con la prueba estandarizada, realizando las tinciones y medición de expresión del receptor, será interesante ver como se relacionan con la enfermedad glomerular, además se asociarán variables como el grado de proteinuria/albuminuria, diabetes, el uso de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona, esperamos tener estos resultados en el mes de agosto 2023.

REFERENCIAS

1. Vallon, Volker. "Glucose transporters in the kidney in health and disease." *Pflügers Archiv : European journal of physiology* vol. 472,9: 1345-1370. (2020)
2. Vallon, Volker et al. "SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice." *American journal of physiology. Renal physiology* vol. 306,2: F194-204. (2014).
3. Cortinovis, Monica et al. "Glomerular hyperfiltration." *Nature reviews. Nephrology* vol. 18,7: 435-451. (2022)
4. Petrykiv, Sergei et al. "Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 12,5: 751-759. (2017)
5. Barnett, Anthony H et al. "Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 2,5: 369-84. (2014)
6. Perkovic, Vlado et al. "Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy." *The New England journal of medicine* vol. 380,24: 2295-2306. (2019)
7. Heerspink, Hidde J L et al. "Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease." *The New England journal of medicine* vol. 383,15: 1436-1446. (2020)
8. Rajasekeran, Harindra et al. "Dapagliflozin in focal segmental glomerulosclerosis: a combined human-rodent pilot study." *American journal of physiology. Renal physiology* vol. 314,3: F412-F422. (2018)

9. Cherney, David Z I et al. "Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial." *The lancet. Diabetes & endocrinology* vol. 8,7: 582-593. (2020)
10. Srinivasan Sridhar, V., et al. Renal SGLT mRNA expression in human health and disease: a study in two cohorts. *Am J Physiol Renal Physiol* 317, F1224-F1230 (2019).
11. Solini, A., et al. Sodium-glucose co-transporter (SGLT)2 and SGLT1 renal expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19, 1289-1294 (2017).
12. Hakrroush, Samy et al. "Comparative analysis of SGLT-2 expression in renal vasculitis and lupus nephritis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 81,7: 1048-1050. (2022)
13. Mueckler, M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 219, 713-725 (1994).
14. Joost, H.G. & Thorens, B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol* 18, 247-256 (2001).
15. Wright, E.M. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280, F10-18 (2001).
16. Wood, I.S. & Trayhurn, P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 89, 3-9 (2003).
17. Deng, D. & Yan, N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci* 25, 546-558 (2016).

18. Gorga, F.R. & Lienhard, G.E. Changes in the intrinsic fluorescence of the human erythrocyte monosaccharide transporter upon ligand binding. *Biochemistry* 21, 1905-1908 (1982).
19. Carruthers, A., DeZutter, J., Ganguly, A. & Devaskar, S.U. Will the original glucose transporter isoform please stand up! *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297, E836-848 (2009).
20. Uldry, M. & Thorens, B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 447, 480-489 (2004).
21. Holman, G.D. Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family. *Pflugers Arch* 472, 1155-1175 (2020).
22. Thorens, B. GLUT2 in pancreatic and extra-pancreatic gluco-detection (review). *Mol Membr Biol* 18, 265-273 (2001).
23. Kellett, G.L. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol* 531, 585-595 (2001).
24. Patel, C., *et al.* Effect of dietary fructose on portal and systemic serum fructose levels in rats and in KHK^{-/-} and GLUT5^{-/-} mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 309, G779-790 (2015).
25. Guillam, M.T., *et al.* Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat Genet* 17, 327-330 (1997).
26. Maher, F., Vannucci, S., Takeda, J. & Simpson, I.A. Expression of mouse-GLUT3 and human-GLUT3 glucose transporter proteins in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 182, 703-711 (1992).
27. Lauer, V., *et al.* Hypoxia drives glucose transporter 3 expression through hypoxia-inducible transcription factor (HIF)-mediated induction of the long noncoding RNA NIC1. *J Biol Chem* 295, 4065-4078 (2020).

28. Khayat, Z.A., McCall, A.L. & Klip, A. Unique mechanism of GLUT3 glucose transporter regulation by prolonged energy demand: increased protein half-life. *Biochem J* 333 (Pt 3), 713-718 (1998).
29. Taylor, L.P. & Holman, G.D. Symmetrical kinetic parameters for 3-O-methyl-D-glucose transport in adipocytes in the presence and in the absence of insulin. *Biochim Biophys Acta* 642, 325-335 (1981).
30. Douard, V. & Ferraris, R.P. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295, E227-237 (2008).
31. Koepsell, H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Arch* 472, 1207-1248 (2020).
32. Cheeseman, C. GLUT7: a new intestinal facilitated hexose transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295, E238-241 (2008).
33. DeFronzo, R.A., *et al.* Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36, 3169-3176 (2013).
34. Szablewski, L. Distribution of glucose transporters in renal diseases. *J Biomed Sci* 24, 64 (2017).
35. Mather, A. & Pollock, C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl*, S1-6 (2011).
36. Shepard, B.D. & Pluznick, J.L. Saving the sweetness: renal glucose handling in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 313, F55-F61 (2017).
37. Santer, R. & Calado, J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 133-141 (2010).

38. Wright, E.M. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Aspects Med* 34, 183-196 (2013).
39. Gallo, L.A., Wright, E.M. & Vallon, V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 12, 78-89 (2015).
40. Niu, Y., *et al.* Structural basis of inhibition of the human SGLT2-MAP17 glucose transporter. *Nature* 601, 280-284 (2022).
41. Han, L., *et al.* Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters. *Nature* 601, 274-279 (2022).
42. Raja, M., Puntheeranurak, T., Hinterdorfer, P. & Kinne, R. SLC5 and SLC2 transporters in epithelia-cellular role and molecular mechanisms. *Curr Top Membr* 70, 29-76 (2012).
43. Wahlgren, W.Y., *et al.* Substrate-bound outward-open structure of a Na(+)-coupled sialic acid symporter reveals a new Na(+) site. *Nat Commun* 9, 1753 (2018).
44. Subramanian, S., Glitz, P., Kipp, H., Kinne, R.K. & Castaneda, F. Protein kinase-A affects sorting and conformation of the sodium-dependent glucose co-transporter SGLT1. *J Cell Biochem* 106, 444-452 (2009).
45. Castaneda-Sceppa, C., Subramanian, S. & Castaneda, F. Protein kinase C mediated intracellular signaling pathways are involved in the regulation of sodium-dependent glucose co-transporter SGLT1 activity. *J Cell Biochem* 109, 1109-1117 (2010).
46. Wells, R.G., *et al.* Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol* 263, F459-465 (1992).
47. Coady, M.J., *et al.* MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na⁺/Glucose Cotransporter SGLT2. *J Am Soc Nephrol* 28, 85-93 (2017).

48. Coady, M.J., Wallendorff, B. & Lapointe, J.Y. Characterization of the transport activity of SGLT2/MAP17, the renal low-affinity Na(+)-glucose cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 313, F467-F474 (2017).
49. Li, S., Yang, Y., Huang, L., Kong, M. & Yang, Z. A novel compound heterozygous mutation in SLC5A2 contributes to familial renal glucosuria in a Chinese family, and a review of the relevant literature. *Mol Med Rep* 19, 4364-4376 (2019).
50. Yu, L., Wu, M., Hou, P. & Zhang, H. SLC5A2 mutations, including two novel mutations, responsible for renal glucosuria in Chinese families. *BMC Nephrol* 21, 69 (2020).
51. Wang, S., *et al.* Identification of ten novel SLC5A2 mutations and determination of the renal threshold for glucose excretion in Chinese patients with familial renal glucosuria. *Clin Chim Acta* 490, 102-106 (2019).
52. Lamprecht, G. & Seidler, U. The emerging role of PDZ adapter proteins for regulation of intestinal ion transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291, G766-777 (2006).
53. Gisler, S.M., *et al.* Interaction of the type IIa Na/Pi cotransporter with PDZ proteins. *J Biol Chem* 276, 9206-9213 (2001).
54. Donowitz, M., *et al.* NHE3 regulatory complexes. *J Exp Biol* 212, 1638-1646 (2009).
55. Gisler, S.M., *et al.* PDZK1: I. a major scaffold in brush borders of proximal tubular cells. *Kidney Int* 64, 1733-1745 (2003).
56. Hu, S., *et al.* Systematic analysis of a simple adaptor protein PDZK1: ligand identification, interaction and functional prediction of complex. *Cell Physiol Biochem* 24, 231-242 (2009).
57. Pessoa, T.D., Campos, L.C., Carraro-Lacroix, L., Girardi, A.C. & Malnic, G. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose

- cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 25, 2028-2039 (2014).
58. Sugiura, T., Shimizu, T., Kijima, A., Minakata, S. & Kato, Y. PDZ adaptors: their regulation of epithelial transporters and involvement in human diseases. *J Pharm Sci* 100, 3620-3635 (2011).
59. Ghezzi, C. & Wright, E.M. Regulation of the human Na⁺-dependent glucose cotransporter hSGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 303, C348-354 (2012).
60. Ferrannini, E., Veltkamp, S.A., Smulders, R.A. & Kadokura, T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36, 1260-1265 (2013).
61. Rahmoune, H., *et al.* Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 54, 3427-3434 (2005).
62. Wang, X.X., *et al.* SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 PROTEIN INHIBITION DECREASES RENAL LIPID ACCUMULATION, INFLAMMATION, AND THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN DIABETIC MICE. *J Biol Chem* 292, 5335-5348 (2017).
63. Wheeler, D.C., *et al.* Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9, 22-31 (2021).
64. Lindop, G.B., Gibson, I.W., Downie, T.T., Vass, D. & Cohen, E.P. The glomerulo-tubular junction: a target in renal diseases. *J Pathol* 197, 1-3 (2002).
65. Tabatabai, N.M., *et al.* De novo expression of sodium-glucose cotransporter SGLT2 in Bowman's capsule coincides with replacement of parietal epithelial cell layer with proximal tubule-like epithelium. *J Membr Biol* 247, 675-683 (2014).

66. Sunilkumar, S. & Ford, S.M. Elevated glucose concentration in culture media decreases membrane trafficking of SGLT2 in LLC-PK1 cells via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 316, C913-C924 (2019).
67. Albertoni Borghese, M.F., *et al.* Expression and activity of SGLT2 in diabetes induced by streptozotocin: relationship with the lipid environment. *Nephron Physiol* 112, p45-52 (2009).
68. Umino, H., *et al.* High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Sci Rep* 8, 6791 (2018).
69. Politano, Seth Anthony *et al.* "Nephrotic Syndrome." *Primary care* vol. 47,4 (2020)
70. Chávez Valencia, Venice *et al.* "Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos" [Epidemiology of glomerular disease in adults: a database review]. *Gaceta medica de Mexico* vol. 150,5 (2014).
71. Pham, Tam T *et al.* "Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients." *American journal of nephrology* vol. 27,3 (2007).
72. Sharma, Shree G *et al.* "The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 8,10 (2013).
73. Barbour, Sean J *et al.* "Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy." *JAMA internal medicine* vol. 179,7 (2019).

LOGÍSTICA

Recursos humanos

Dr. Julio Flores Garnica. Jefe de servicio del servicio de Nefrología, quien será asesor de protocolo.

Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez. Médico adscrito al servicio de Nefrología, quien será responsable de organización, ejecución y análisis de datos.

Dr. Pedro Morales Molina Residente de segundo año de la especialidad de Nefrología, quien será responsable de organización, ejecución y análisis de datos.

Dr. Juan Antonio Juárez Cuenca Médico Internista e Investigador, manejo de tejido renal para realización de PCR de RNAm.

Dra. Regina Canade Hernández Nefropatología, manejo de tejido renal para realización de inmunotinción y evaluación histopatológica.

Dr. José Horacio Cano Cervantes Jefe de la unidad de trasplante servicio, análisis de información

Recursos materiales

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico enfermedad glomerular primaria y secundaria,

Biopsias de tejido renal.

Inmunotinción Con anticuerpos anti SGLT-2 (5 µg/mL, ab85626, Abcam, Cambridge, Reino Unido).

Microscopio electrónico. Microtomo. Equipo de laboratorio. Programa GraphPad 9.

Recursos financieros

Financiado en su totalidad por la responsable de tesis quienes se harán cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La participación de los pacientes se realizará a través de la firma del consentimiento informado; en caso de que el paciente acepte. El presente proyecto no implica riesgos para la salud del paciente; ya que como parte del procedimiento de atención para los pacientes de trasplante renal, se toma una biopsia para el análisis histopatológico y de control. Para el desarrollo de este protocolo, se tomo una porción de 2 a 3 mm a partir de la biopsia para su estudio en el marco del protocolo. Se realizo siempre y cuando no afecte al diagnóstico histopatológico que se requiere para la atención médica y seguimiento del paciente

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justificaron su realización, contamos con la capacidad de llevarlo a buen término, nos comprometimos a mantener un estándar científico elevado que permitió obtener información útil para la sociedad, salvaguardando la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pusimos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conducimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Se solicito firma de consentimiento informado para uso de biopsias de los pacientes seleccionados para ser incluidos en el estudio y las muestras de tejido serán eliminadas por los investigadores de acuerdo con la norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-1995

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: “EXPRESIÓN DE SGLT-2 EN TEJIDO RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GLOMERULAR COMPARADO CON TEJIDO RENAL SANO”.

Lugar: Ciudad de Mexico

Fecha: _____

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado(a) Señor(a): _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de **determinar la expresión del receptor SGLT2 por medio de inmunotinción y PCR de RNAm, en una muestra o biopsia de su tejido renal, previamente obtenida para evaluar y confirmar la sospecha de enfermedad glomerular que usted padece.** Lo anterior con la finalidad de **demostrar la alteración en la expresión de una proteína conocida como SGLT2 que se encuentra en el tejido del riñón para buscar un nuevo objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad renal.**

BENEFICIOS: El presente estudio tendrá el siguiente beneficio para usted y otros pacientes con enfermedad glomerular del riñón: La presencia aumentada de la de una proteína conocida como SGLT-2, servirá para valorar la posibilidad de utilizar tratamiento con medicamentos específicos que puedan bloquear la actividad aumentada de esta proteína y modificar en un futuro la evolución de la enfermedad renal que usted y otros pacientes padecen.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud. Ya que la toma de tejido renal será en biopsia renal ya fue realizada anteriormente, como parte de la atención médica que usted ha requerido para su padecimiento renal.

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de

Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Se elabora una hoja de recolección de datos donde se incluirán la información relacionada a su enfermedad, el tratamiento médico otorgado, los resultados de la valoración de las muestras de sangre y/u orina así como de tejido renal. Se anexará en una base de datos de análisis estadístico. Como los resultados son anónimos se codifican las hojas de datos con un número de registro, los nombres se encuentran resguardados en una memoria con clave. No se proporcionará información personal sin su previo consentimiento. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco:

Domicilio:

TESTIGOS:

Nombre completo:

Parentesco:

Domicilio completo:

Teléfono:

Nombre completo:

Parentesco:

Domicilio completo:

Teléfono:

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: MARIO EDUARDO ALAMILLA SÁNCHEZ

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

El documento se expide por duplicado, y se entrega una copia al participante.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

MARIO EDUARDO ALAMILLA SÁNCHEZ

Teléfono de contacto: 5541334931

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1.- Revisión bibliográfica: 2 meses (Junio y Julio 2022)
- 2.- Elaboración del protocolo: 1 mes (agosto 2022)
- 3.- Sometimiento a revisión y autorización por comités pertinentes: 2 meses (noviembre 2022)
- 3.- Obtención de la muestra y recolección de datos: 7 meses (diciembre 2022- mayo 2023)
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos: 2 meses (mayo-Julio 2023)
- 5.- Elaboración del informe técnico final: 1 mes (agosto 2023)
- 6.- Divulgación de los resultados: 1 mes (agosto 2023)

Fecha de inicio: 01 de Junio del 2022

Fecha de terminación: 31 de agosto del 2023