



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**PRUEBA DE ESFUERZO TUBULAR: MEDIDA DE FUNCIÓN DE
LOS TRANSPORTADORES CATIÓNICOS ORGÁNICOS 2 (OCT2)
DEL TÚBULO PROXIMAL.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA

PRESENTA

KAREN BELÉN MARTÍNEZ VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

DR. BERNARDO RODRÍGUEZ ITURBE

Departamento de Nefrología

Ciudad de México, Octubre 2021



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.



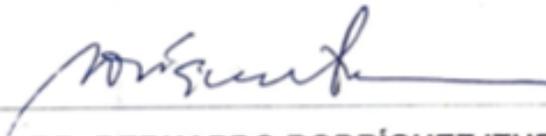
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

Director de enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

Tutor de tesis
Profesor titular de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



DR. BERNARDO RODRÍGUEZ ITURBE

Co-Tutor de Tesis
Médico Adscrito de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



DRA. KAREN BELÉN MARTÍNEZ VÁZQUEZ

Residente de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	27
PENDIENTES	28
LIMITACIONES	28
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXO. CONSENTIMIENTO INFORMADO	31

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

- ERC.** Enfermedad renal crónica
- OCT2.** Transportador catiónico orgánico 2
- OAT1.** Transportador aniónico orgánico 1
- OAT3.** Transportador aniónico orgánico 3
- BUN.** Nitrógeno ureico en sangre
- TFG.** Tasa de filtrado glomerular
- CrF.** Creatinina filtrada
- CrS.** Creatinina sérica
- CrE.** Creatinina excretada
- CrU.** Creatinina urinaria
- VU.** Volumen urinario
- CCr.** Aclaramiento de creatinina.
- SCr.** Secreción de creatinina.
- VO.** Vía oral.
- DM2.** Diabetes mellitus tipo 2.
- HAS.** Hipertensión arterial sistémica.
- uMol/μMol.** Micromoles.

RESUMEN

Introducción: La función tubular es relativamente inexplorada en el estudio de ERC. Se ha basado en el concepto glomerulocéntrico, es decir, la TFG determina la progresión del daño renal, sin embargo sabemos que la secreción tubular es un proceso activo a diferencia de la filtración glomerular que es un proceso pasivo, además de la disociación de la enfermedad túbulo-intersticial, por lo que no hay correlación definida entre función tubular y glomerular. La función tubular proximal es un conjunto de intrincados sistemas de filtración-reabsorción, que tienen el objetivo de mantener la homeostasis, la eliminación de los productos finales metabólicos del cuerpo, y esto se realiza a través de la coordinación de los transportadores orgánicos catiónicos (OCT2) y aniónicos (OAT1/3). La creatinina es un sustrato endógeno de los OCT2, existen otros sustratos endógenos y de manera importante también exógenos, principalmente fármacos. Su regulación en la vida adulta ocurrirá por una expresión dinámica de acuerdo a situaciones especiales, siendo incluso un mecanismo de nefroprotección. Dicha función se ha evaluado con el objetivo de detectar daño renal subclínico posterior a una carga de creatinina y en estadios avanzados de ERC incluso está asociado con la supervivencia.

Objetivos:

Establecer un método de estimulación de la función de OCT2 de aplicabilidad clínica, si existe independencia entre función tubular (OCT) y función glomerular, y límites normales de la respuesta de OCT2 a través de la secreción tubular de creatinina (STCr).

Metodología: Estudio piloto, cuasiexperimental, abierto, prospectivo, prolectivo y analítico de 13 sujetos (pacientes de la consulta externa de Instituto Nacional de Cardiología y potenciales donantes renales) con diversas TFGe a quienes se les administró una carga de creatinina VO y se realizaron mediciones de Cr urinaria (1,2,3 y 4 h) Cr sérica (0, 1, 2, 3 y 4 h). Con lo que se calculó la STCr.

Resultados: El 53.8% (7) de los sujetos fueron hombres, las comorbilidades principales fueron DM2 (15.7%) y HAS (23.5%). Los pacientes con diagnóstico de ERC fueron 5 en total, 3 con TFGe <15 ml/min/1.73m². La edad promedio de los participantes fue de 44.5 (±15.4) y un volumen urinario de 2059.4 (±645.6).

Se evidenció que existe una relación lineal entre la TFGe y la STCr durante la primera hora posterior a la carga de creatinina. Los individuos sanos son capaces de aumentar 12 veces su creatinina urinaria en la primera hora, mientras que los enfermos con TFGe <30 ml/min/1.73m², sólo son capaces de incrementarla de 2-3 veces en este periodo. En la insuficiencia renal la relación de STCr / TFG es mayor que con función renal normal.

Conclusiones:

Se estableció un método de estimulación máxima de OCT2 aplicable en clínica y la independencia de función del túbulo proximal de la función glomerular; la reserva funcional tubular (48% de aumento sobre el nivel basal de STCr) es mucho mayor que reserva funcional glomerular (20-30% aumento sobre el nivel basal de TFG obtenido por la hiperfiltración inducida por sobrecarga proteica). Se establecieron valores normales de reserva funcional tubular (OCT2): 1 h postcarga de 5g creatinina, la STCr= 69.26 mg/min/1.73m² y 4 h postcarga fue de 1691 mg (33.75% de la carga recibida) eliminada por STCr.

INTRODUCCIÓN

La función tubular es relativamente inexplorada en el estudio de enfermedad renal crónica, Ernest Henry Starling dijo " El glomérulo, que con toda probabilidad está desprovisto del fino poder selectivo o de la sensibilidad química, requiere de mecanismos tubulares de una función de reabsorción y secreción"¹.

En el siglo XIX William Bowman, especuló que las nefronas podrían secretar "componentes específicos de la orina", él mismo al lado de Heidenhain en 1874 establecieron que los riñones eran glándulas secretoras y los túbulos responsables de la secreción. Para el siglo XX E.K. Marshall proporcionó la primera evidencia experimental de secreción tubular al mostrar una ávida captación de túbulos después del bloqueo experimental de la filtración glomerular, Marshall y Vickers observaron además que la eliminación renal del rojo de fenol fue mucho mayor que la predicha para una sustancia filtrada, Smith midió el aclaramiento secretor tubular en humanos mediante la administración de p-aminohipurato, este fue el primer estudio que mostró la eliminación eficiente de ácidos orgánicos endógenos por el riñón a través de la secreción tubular, y estableció a la HAP como el compuesto prototipo para evaluar la función secretora y el flujo plasmático renal. Posteriormente Beyenbach demostró la secreción activa de líquido hipertónico, incluido el sodio, por los túbulos proximales².

La fisiopatología de la disfunción tubular se ha basado en el concepto glomerulocéntrico que se basa fundamentalmente en que la tasa de filtrado de glomerular determina la progresión del daño renal, es decir, la función tubular es consecuencia de este daño.

Existen otras razones por las que las alteraciones de la función tubular no están directamente ligadas al daño glomerular, dentro de las que destacan³:

1. La secreción tubular es un proceso activo, a diferencia de la filtración glomerular que es un proceso pasivo.
2. Existe distribución diferente del flujo sanguíneo postglomerular.
3. Hay evidencia de disociación de enfermedad túbulo-intersticial.

El túbulo proximal representa el 50% de la masa renal, consume la mayoría del oxígeno del riñón y es el blanco primario de daño y progresión.

Hasta el momento no hay correlación definida entre función tubular y glomerular.

Filtrado glomerular

El filtrado glomerular se da gracias a gradientes de presión hidrostática y oncótica del plasma hacia el espacio Bowman. El gradiente de presión hidrostática ($\Delta P = P_g - P_{bs}$) es relativamente constante a lo largo de la longitud de un capilar, mientras que el gradiente de presión oncótica opuesto ($\Delta \pi = \pi_{gc}$) aumenta a medida que se filtra el fluido libre de proteínas, reduciendo así la presión neta de ultrafiltración.

Asimismo depende del tamaño molecular y la forma de los solutos filtrados y su carga. Entonces la tasa de filtrado es la suma de cada nefrona funcionante⁴.

Para la evaluación del filtrado glomerular, a lo largo de los años, se ha utilizado el aclaramiento urinario de ciertas sustancias. El aclaramiento de una sustancia se refiere a la eliminación de un marcador del plasma por excreción urinaria. La fórmula es:

$$\text{Aclaramiento urinario} = (U \times V) / P$$

En donde:

- U = Concentración urinaria de dicha sustancia
- V = Volumen urinario
- P = Concentración plasmática de dicha sustancia

Es dependiente de:

- Carga filtrada:

$$\text{TFG} \times \text{concentración urinaria} \times \text{coeficiente de cribado}$$

- Secreción o reabsorción tubular

Para la estimación de la TFG se utilizan algunos de los marcadores que se mencionan en la tabla 1:

Tabla 1. Marcadores de TFG^{5,6}.

Marcador	Fortaleza	Limitaciones
Inulina	Estándar de oro No efectos secundarios	Caro Difícil de mantener en solución Recurso limitado
Creatinina	Marcador endógeno Sin necesidad de administración Disponible en laboratorios clínicos	Secreción tubular Fórmulas
Iotalamato	Barato Vida media de I125 como trazador disponible para laboratorio e investigación	Secreción tubular: Sobreestima TFG Amenaza cuidados especiales de almacenamiento (I125) No utilizable en alergia al yodo
Iohexol	No es radioactivo Barato Baja dosis	Reabsorción tubular Unión a proteínas Infraestima TFG No utilizar en alergia al yodo Nefrotóxico a dosis altas

De acuerdo a este estudio de investigación, hacemos énfasis en aquellas estimaciones en las que se utiliza creatinina. Dentro de sus ventajas es que es una prueba de bajo costo con una amplia disponibilidad en los laboratorios, sin embargo, al ser un marcador endógeno depende de diversos factores para su metabolismo, entre los cuales destacan:

- Generación dependiente de:
 - Fosfocreatina muscular
 - Ingesta de carne
 - Suplementos de creatina

- Factores que intervienen en generación
 - Género
 - Edad
 - Tamaño corporal

- Distribución
 - Agua corporal total
 - No adherida a proteínas
 - Filtrada libremente a nivel glomerular
 - Secretada en túbulos

- Fármacos que inhiben secreción
 - Cimetidina, trimetoprim, fenofibrato

- Eliminación extrarrenal

- Eliminación gastrointestinal en niveles elevados

- Eliminación gastrointestinal disminuida en cambios en flora intestinal

La excreción urinaria de creatinina en hombres es de 20 a 25 mg/kg/día y en mujeres de 15 a 20 mg/kg/día.

Es importante destacar que el incremento en los niveles séricos de creatinina no se produce hasta que casi el 50% de las nefronas no son funcionales, ya que la pérdida de nefronas produce hipertrofia adaptativa de las nefronas restantes en la ERC. Por lo que los pacientes pudieran cursar con daño renal subclínico. Con el objetivo de valorar precisamente este daño suclínico, se ha prestado considerable atención al incremento en la TFG después de una carga de proteína oral. Este interés se deriva, en buena medida, de la posibilidad de que la capacidad de responder a la estimulación implique una reserva funcional que pueda ser convocada después de demandas fisiológicas específicas. La pérdida de esta reserva funcional podría ser la manifestación más temprana de daño renal significativo y reflejar la existencia de hiperfiltración en las nefronas restantes⁴.

Función tubular proximal

El túbulo proximal ha evolucionado a lo largo de la historia de los seres vivos en la tierra de tubos néfricos primitivos a intrincados sistemas de filtración-reabsorción, con el objetivo de mantener la homeostasis, la eliminación de los productos finales metabólicos del cuerpo y esto lo realiza de manera coordinada a través de los transportadores catiónicos (OCT2) y aniónicos (OAT1 y OAT 3)⁵.

Todos tienen una estructura predicha general similar que incluye 12 dominios transmembrana helicoidales, un gran bucle extracelular entre los dominios 1-2 y uno intracelular entre los dominios 6-7, con extremo amino-carboxilos intracelulares. OAT1 / 3 y OCT2 juntos son responsable de la captación basolateral de una amplia variedad de metabolitos aniónicos y catiónicos⁵.

Tabla 2. Ejemplos de sustratos endógenos y xenobióticos para los transportadores catiónicos orgánicos 2 (OCT2)⁷.

Transportador	Sustratos endógenos	Sustratos farmacológicos
OCT2 (SLC22A2)	Neurotransmisores monoamina (ej. dopamina, serotonina) Histamina Poliaminas (ej. putrescina, espermina) Compuestos de guanidina (ej. guanidina, metilguanidina) Creatinina	Metformina Pindolol Cisplatino Famotidina

Como se muestra en la figura 1, la absorción basolateral de aniones y cationes no depende directamente de la hidrólisis de ATP. El gradiente de sodio transmembranal interno generado por la ATPasa de sodio-potasio basolateral impulsa el movimiento intracelular del α -cetoglutarato de ácido dicarboxílico endógeno, que posteriormente se intercambia por aniones orgánicos a través de OAT1 y OAT3.

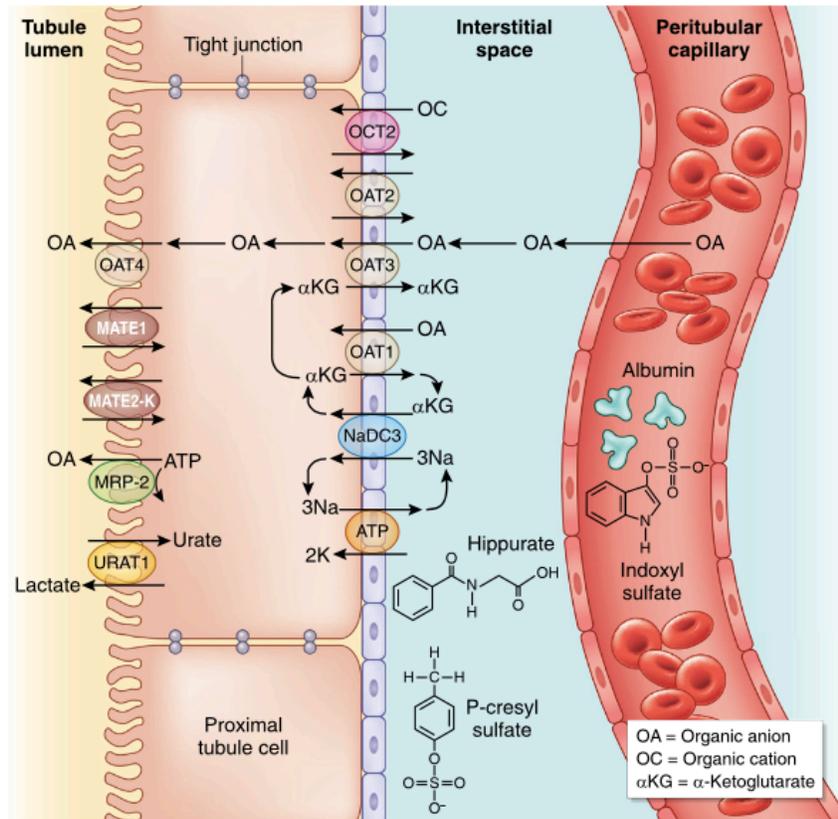
La absorción de cationes se produce por difusión facilitada por un gradiente electroquímico.

El flujo de salida de cationes está mediado por varios transportadores, que incluyen la proteína 1 de extrusión de múltiples fármacos y toxinas, la extrusión de múltiples fármacos y toxinas específicas de riñón humano, y el transportador 1 de catión orgánico / carnitina a través del intercambio de protones antiport⁶.

Las funciones homeostáticas (figura 2) de dichos transportadores ocurrirán gracias a:

- Secreción de solutos más eficiente.
- Tienen un pico en la infancia, disminuyen en la adolescencia, con un leve incremento en la edad adulta.
- Se encuentran en igual cantidad en hombres que en mujeres.
- Característicamente tienen una expresión dinámica ya que incrementan en situaciones de estrés fisiológico agudo y oxidativo, cuando hay incremento de metabolitos intestinales, disminuyen su expresión en casos de estrés crónico, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica y en el caso de nefrotóxicos como parte de un mecanismo de nefroprotección⁷.

Figura 1. El túbulo proximal transporta numerosos solutos y medicamentos⁷.



¿Por qué es importante evaluar la función tubular proximal en enfermedad renal crónica?

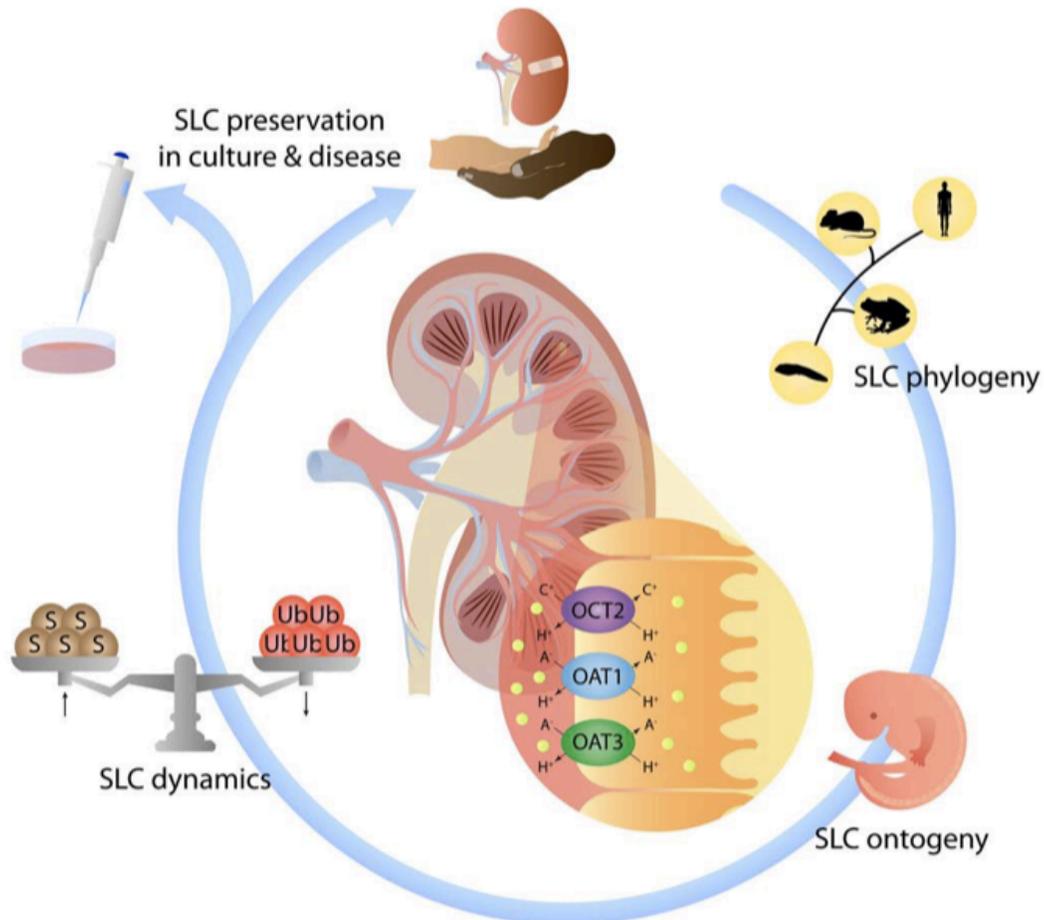
Porque el aclaramiento de solutos tubulares no son biomarcadores, sino parte de la función renal intrínseca que difiere en una variedad de enfermedades renales, con

posibles implicaciones para el diagnóstico clínico y el pronóstico. Las diferencias en la historia natural de muchas enfermedades renales, en particular aquellas que afectan a los túbulos proximales, podrían manifestarse e identificarse mediante el aclaramiento de solutos tubulares⁷. Desde hace muchos años se ha planteado que los estudios futuros que examinen las diferencias netas en el aclaramiento tubular en relación con la TFG entre las principales causas de ERC serán útiles para determinar el efecto diagnóstico de las medidas de secreción tubular más allá de las medidas clínicas establecidas de la función renal⁷.

Se sabe que la integridad funcional de los transportares se pierde en enfermedad renal crónica.

La retención de los solutos que los transportan se asocian con daño cardiovascular y renal por la activación de una variedad de citocinas proinflamatorias y daño de cardiomiocitos, el 25% de estas toxinas urémica son poco dializables, lo que refuerza la importancia de poder lograr su eliminación, aceleran la progresión de enfermedad renal crónica, están asociadas a disfunción ósea. Además que la reducción de la tasa de filtrado glomerular y la función tubular se dan a diferentes velocidades.

Figura 2. Diferentes fases de estudio de los transportadores orgánicos⁵.



Otra de las aplicaciones es la evaluación de la eliminación real del fármaco, ya que la mayoría de los medicamentos administrados son eliminados a nivel renal, este mecanismo es (predominantemente) secreción tubular proximal. No obstante, las estrategias de dosificación de la medicación renal se basan exclusivamente en medidas de filtración, como la TFG o el aclaramiento de creatinina. El concepto de que la TFG puede ser una medida imperfecta del aclaramiento de la medicación renal está respaldado por una revisión reciente de los datos farmacocinéticos publicados, que encontró diferencias entre la eliminación renal predicha por la TFG y la real en el 48% de los fármacos estudiados⁸.

Pruebas de estrés tubular

La respuesta tubular posee una gran variabilidad de manera normal en respuesta a un desafío proteico, sin embargo, la TFG puede no modificarse o incluso disminuir después de dicha carga^{9,10, 11, 12}.

El incremento de este cambio en la tasa de filtración glomerular resultante de una carga proteica oral o intravenosa se ha utilizado para delinear el concepto de capacidad de reserva funcional del riñón^{13,14}. Dado que la pérdida de nefronas demanda un mayor esfuerzo para las unidades funcionales restantes, es razonable suponer que la reserva funcional del riñón está disminuida y eventualmente se pierde antes que otros eventos en la historia natural de la progresión del daño renal¹⁵.

Sin embargo, con respecto a la TFG, este atractivo concepto se ve negado por el hecho de que las nefronas reducidas en número son, sin embargo, capaces de aumentar normalmente su tasa de filtración. Por ejemplo, los riñones solitarios normales^{16,17} y los pacientes con insuficiencia renal crónica¹⁴, en los que una capacidad de reserva funcional supuestamente se agotaría claramente, son capaces de elevar normalmente la tasa de filtración en la población remanente de nefronas^{18,19,20}.

Ya se ha evaluado la reserva funcional del riñón probando la función tubular en lugar de la TFG²¹. En 1998 el Dr. Rodríguez-Isturbe examinó el aumento en la secreción tubular de creatinina después de la administración de harina de carne como una forma de estimular la secreción de creatinina. Esos estudios demostraron que, si bien los individuos normales eran capaces de triplicar sus niveles basales de STCr, los pacientes con insuficiencia renal crónica moderadamente avanzada eran incapaces de elevar el STCr en respuesta a este desafío²¹. Se demostró que en el daño renal crónico se pierde el potencial de sobreimpulso tubular fisiológico, probablemente porque las nefronas remanentes ya están funcionando a su máxima capacidad. Por lo que el objetivo de los estudios que se han realizado tenían el objetivo de definir si la pérdida, o reducción, de la capacidad secretora estimulada de creatinina era un evento temprano en la historia natural de la enfermedad renal. En dicho estudio se documentó la respuesta a las infusiones intravenosas de creatinina exógena y se diseñó una prueba de esfuerzo tubular simple en la que la secreción de creatinina era estimulada por un único bolo intravenoso de creatinina

en individuos normales, donantes de riñón y receptores de trasplante renal de edad con niveles normales y similares de creatinina sérica. Los resultados indicaron que los individuos normales eran capaces de aumentar 11 veces su STCr en reposo sin un cambio en la TFG, mientras que los donantes renales y los receptores de trasplante tenían una reducción del 60 al 80% en esta capacidad. Además, los riñones de pacientes trasplantados, pudieran cursar con inflamación intrarrenal de bajo grado, y se asoció a que tenían valores de aclaramiento de creatinina estimulada (CCr) y STCr más bajos que los riñones sanos solitarios, a pesar de TFG similares.

El mismo grupo del estudio previamente mencionado, realizó una nueva investigación en 2001, que tenía como objetivo identificar deterioro subclínico de la función renal. Se incluyeron 14 sujetos sanos, 11 pacientes con trasplante renal, 7 donantes renales, todos con niveles Cr normales ($<133 \mu\text{mol/L} = 1.5 \text{ mg/dL}$) a quienes se les administró $88,4 \text{ mmol / kg}$ de peso corporal de creatinina intravenosa. Esta dosis produjo al final de la infusión de carga, concentraciones de creatinina plasmática entre 500 y $700 \mu\text{mol/L}$ lo que se consideró como la estimulación máxima de secreción tubular de creatinina, por lo tanto, en esta prueba de esfuerzo tubular, se determinó el aclaramiento, la excreción urinaria de creatinina (UCrV) y STCr antes y después (15 a 105 min) posterior a dicha administración. Las determinaciones iniciales de PCr, UCrV y TSCr no fueron significativamente diferentes en los grupos de estudio. La UCrV estimulada (nmol / kg / min) fue mayor en los pacientes normales (426 ± 82) que en los donantes renales (338 ± 72 , $P < 0,05$) y los pacientes con trasplante renal (311 ± 66 , $P < 0,01$). De manera similar, la STCr (nmol / kg / min) fue mayor ($P < 0,001$) en los pacientes normales (180 ± 60) que en los donanets renales (155 ± 54) y los pacientes con trasplante renal (86 ± 35). Además, el riñón trasplantado respondió peor que el riñón normal solitario ($P < 0,05$), a pesar de tener niveles similares de TFG. La prueba de esfuerzo tubular aumentó la STCr $11,3 \pm 6,2$ veces en sujetos normales, $4,3 \pm 1,2$ veces en donantes renales ($P < 0,01$) y $2,5$ veces en pacientes postrasplantados ($P < 0,001$). Por lo que se concluyó que la respuesta secretoria tubular a la carga de creatina era un índice más sensible de masa renal funcional reducida que los niveles de creatinina plasmática y TFG¹⁵.

JUSTIFICACIÓN

Se considera necesario establecer una metodología práctica para la evaluación de la independencia de la función del túbulo proximal y la función glomerular a través de la estimulación de OCT2 aplicable en clínica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los transportadores OCT2 son un marcador de función tubular ya que al estimularse pueden estimar la función de reserva, siendo un marcador pronóstico del funcionamiento renal, por dicha razón consideramos imperioso valorar la función tubular en pacientes con diversas tasas de filtrado glomerular. Hay pocos estudios que evalúan la funcionalidad de dichos transportadores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre la función tubular y diversas tasas de filtrado glomerular en cuestión del funcionamiento de transportadores catiónicos orgánicos 2 del túbulo proximal?

HIPÓTESIS

- La función tubular tiene variaciones independientes de la tasa de filtrado glomerular y también es un marcador pronóstico de la pérdida de funcionamiento renal.
- Un marcador de riesgo de pérdida de la función tubular puede ser evaluado por el funcionamiento de los transportadores catiónicos orgánicos 2.

OBJETIVOS

1. Establecer un método de estimulación de la función de OCT2 de aplicabilidad clínica
2. Establecer si existe independencia entre función tubular (OCT2) y función glomerular
3. Establecer límites normales de la respuesta de OCT2

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Establecer :
 1. Relaciones entre la respuesta de la función de OCT2 y la retención de solutos ligados a proteínas
 2. Alteraciones de la función de OCT2 y enfermedades tubulointersticiales

METODOLOGÍA

- Diseño del estudio
 - Estudio piloto, cuasiexperimental, abierto
 - Prospectivo
 - Prolectivo
 - Analítico

Criterios de inclusión

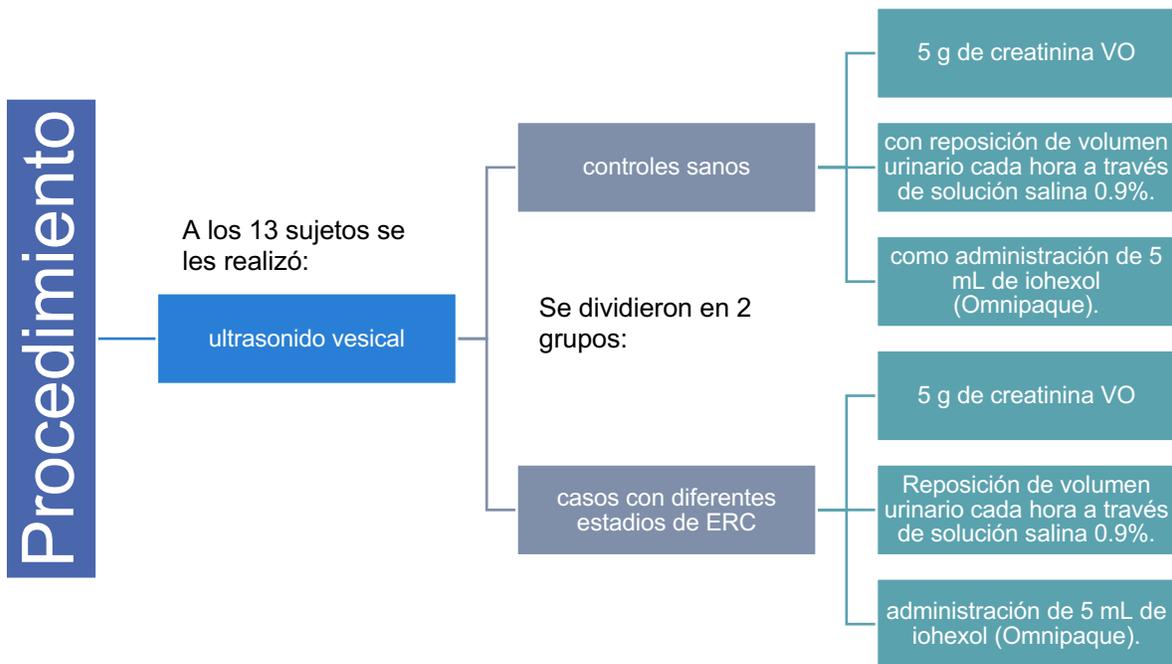
- Edad > o igual a 18 años.
- Individuos sanos, potenciales donadores renales.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que asistan a la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología.
- Pacientes sin deterioro agudo del funcionamiento renal.
- Pacientes con uresis residual mayor de 500 mL.
- Aceptación y firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes menores a 18 años
- Pacientes que tengan incremento de Cr 0.5 o pérdida del 30% o más de la tasa de filtrado glomerular en relación a la consulta previa.
- Con miocardiopatía dilatada o FEVI menor a 50%.
- Síntomas o demostración de retención urinaria.
- Edema generalizado o datos clínicos de sobrecarga de volumen

Criterios de eliminación

Pacientes que requieran hospitalización por cualquier causa durante la realización del estudio.

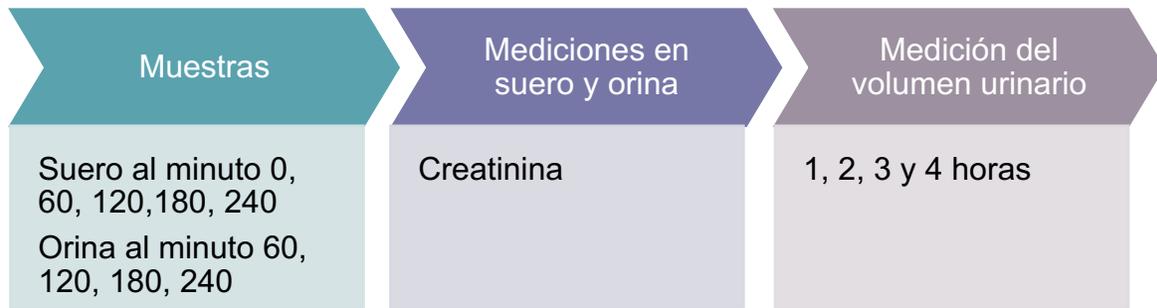


Previo al inicio del estudio los sujetos fueron interrogados para antecedentes de dificultad para la micción que fueron negativos en los 13 pacientes, asimismo se evidenció el vaciamiento completo de la vejiga después de la micción voluntaria mediante ecografía.

De acuerdo a la estimación de la TFG por fórmula CKD-EPI, se dividieron a los pacientes en 2 grupos, los que tenían $TFG >60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ se consideraron controles sanos, en el otro grupo se incluyeron aquellos que tenía ERC en diferentes estadios de acuerdo a la estimación de la $TFG <60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Una limitante de estudios previos que buscaron evaluar la secreción tubular proximal era diferenciar entre el filtrado glomerular de creatinina y su secreción tubular con una carga de creatinina intravenosa o una carga proteica vía oral, por dicha razón en nuestro estudio se escogió la carga oral de 5 g de creatinina, con lo que se obtendrían niveles óptimos para evaluar la función máxima del OTC2, es decir niveles séricos entre 5-10 mg/dl, ya que niveles superiores inducidos por la administración de creatinina exógena saturan la funcionalidad secretora del túbulo y la relación del aclaramiento de creatinina con el aclaramiento de la inulina (TFG) se aproximan a 1.

Se obtuvieron muestras tan en sangre como en orina como se muestran en el siguiente esquema:



Se realizaron cálculos para la estimación de la filtración de creatinina a partir del cálculo de:

$$CrF = TFG_e \times CrS_{media}$$

Para dicho cálculo, la creatinina media se obtuvo al promediar la CrS al minuto 0 y la CrS a los 60 minutos para el periodo 1, la CrS a los 60 minutos con la determinada a los 120 minutos para el periodo 2 y así sucesivamente hasta los 4 periodos. Esto debido a que la Cr, al ser un marcador de generación endógena y que pueden tener variaciones biológicas debido a su generación, dietéticas, por género, edad, tamaño corporal u otras en las concentraciones circulantes, lo que viola el supuesto de estado estacionario²². Las fluctuaciones en el plasma podrían abordarse en entornos de investigación mediante la obtención de múltiples mediciones de plasma durante un período de recolección de orina cronometrado como lo hicimos en esta investigación.

Para el cálculo de la secreción tubular de creatinina se utilizó la siguiente fórmula:

$$STCr = CrE - CrF$$

En donde la CrE se calculó a partir de:

$$CrE = VU \times CrU$$

Debido a que se realizaron mediciones horarias de CrU, se tomaron los valores de las horas 1, 2, 3 y 4 y los volúmenes urinarios correspondientes a dichos periodos de tiempo.

Se plantea continuar el seguimiento a 1 año con los siguientes objetivos:

- Comparar la diferencia de valor pronóstico mortalidad
- hospitalización por cualquier causa
- complicaciones cardiovasculares (síndrome coronario agudo, enfermedad vascular cerebral)
- inicio de diálisis entre la TFG y la reserva tubular proximal.

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en Excel.

En el análisis descriptivo se expresaron aquellas variables continuas como medida \pm desviación estándar o mediana, las variables nominales como N (%).

Correlación Pearson, comprobación de normalidad, ANOVA-(GraphPad, InStat, versión).

Se consideró como diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes. El 53.8% (7) de los sujetos fueron hombres. Dentro de las comorbilidades principales que se encontraron fueron DM2 en el 15.7% y HAS en el 23.5% de los pacientes, 5 tenían diagnóstico de ERC, 3 con TFGe menor a 15 ml /min /1.73 m².

Tabla 3. Datos generales de controles, pacientes y donador renal.

ID	Edad (años)	Peso (kg)	SC (m ²)	SCr (mg/dL)	eGFR (CKD-EPI)	eGFR (CKD-EPI 2021)	Diagnóstico	Medicamentos
1	81	70	1.88	1	67	76	Sano	Ninguno
2	28	74	1.68	4.6	12	13	Enfermedad hipertensiva del embarazo/ ERC KDIGO 5	ARAI/diurético asa/Levotiroxina
3	32	94.7	2.12	1.1	81	91	Sano	Ninguno
4	67	72.4	1.77	6.3	6	7	HAS/ ERC KDIGO 5	IECA/ β bloqueador/ alopurinol
5	31	77	1.88	1.2	76	83	Sano	Ninguno
6	53	82.5	1.91	1.7	43	48	Enfermedad renal diabética/ HAS/ ERC KDIGO 3b	ARAI/diurético asa/ betabloqueador
7	34	64	1.6	0.8	93	99	Sano	Ninguno
8	43	71.8	1.84	2.2	35	37	Nefritis lúpica/ERC KDIGO 3b	Hidroxiclороquina
9	64	68	1.66	6	6	7	Síndrome cardiorrenal tipo 2 / DM2/ HAS /ERC KDIGO 5	Diurético asa /espirolactona /betabloqueador/IS GLT2
10	49	69	1.73	0.8	112	90	Sano	Ninguno
11	51	87	2.06	0.9	99	103	Sano	Ninguno
12	49	53	1.49	0.7	102	106	Sano	Levotiroxina
13	51	76	1.81	0.5	107	113	Sano	Ninguno

La edad promedio de los participantes fue de 44.5 (± 15.4) y tenían un volumen urinario de 2059.4 (± 645.6). Solo se incluyó un paciente que había sido nefrectomizado por donación renal altruista, sin embargo habían pasado un lapso mayor a tres meses entre la realización del estudio y el procedimiento quirúrgico. Se identificó consumo de nefrotóxicos de manera crónica (AINEs) en un paciente. El 61.5% de los pacientes tenían un adecuado control tensional, solo se identificó descontrol importante en un paciente.

Tabla 4. Los datos generales se representan en número y entre paréntesis porcentajes.

Hombres/mujeres	7 (53.8)/5
Diabetes	2 (15.3)
HAS	3 (23.5)
Cardiorrenal	1 (7.6)
Enfermedad hipertensiva del embarazo	1 (7.6)
Autoinmune	1 (7.6)
Sanos	7 (61.5)
ERC	
Estadio 3	2 (15.3)
Estadio 5	3 (23.2)
Donador	1
Uso habitual de nefrotóxicos (AINEs)	1
Nivel de HAS	
Normal ($\leq 120/80$)	8 (61.5)
Pre HTA (120-139/80-89)	2 (15.3)
HTA 1 (140-159/90-99)	2 (15.3)
HTA 2 ($\geq 160/100$)	1 (7.6)

Tabla 5. Los datos generales se representan en promedios, desviación estándar y rango.

Características	Promedio (DS) [rango]
Edad	44.5 (± 15.4) [26-81]
Talla	1.64 (± 0.1) [1.48-1.85]
Peso	72.8 (± 11.5) [50.4-94.7]
IMC	27.2 (± 4.5) [18-36.2]
Vol. urinario	2059.4 (± 645.6) [1180-3700]

A continuación se detallan en cada tabla correspondiente los periodos de tiempo (1,2,3 y 4) el porcentaje de excreción, filtración y secreción de acuerdo al total de la cantidad administrada de creatinina vía oral, los pacientes están ordenados de acuerdo a TFGe de menor a mayor.

Tabla 6. Periodo 1.

Creatinina urinaria							
ID	TFGe	Total		Filtrada		Secretada	
		mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado
4	6	84	2	36.6	1	46.8	1
9	6	110.4	2	34.8	1	75.6	2
2	12	271.8	5	78.6	2	192.6	4
8	35	214.2	4	156	3	58.2	1
6	43	360.6	7	162.6	3	197.4	4
1	67	210	4	160.8	3	49.2	1
5	76	307.8	6	222	4	85.8	2
3	81	630.6	13	292.2	6	316.2	6
7	93	724.8	14	305.4	6	419.4	8
11	99	673.8	13	231.6	5	442.2	9
12	102	1181.4	24	624	12	557.4	11
13	107	765.6	15	447	9	318	6
10	112	761.4	15	168	3	593.4	12

Tabla 7. Periodo 2.

Creatinina urinaria							
ID	TFGe	Total		Filtrada		Secretada	
		mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado
4	6	143.4	3	86.4	2	9.6	1
9	6	312	6	81.6	2	154.8	5
2	12	645.6	13	199.2	4	252.6	9
8	35	751.2	15	418.2	8	274.2	7
6	43	651	13	450	9	2.4	4
1	67	471.6	9	418.8	8	3.6	1
5	76	1065.6	21	545.4	11	434.4	10
3	81	1169.4	23	751.8	15	79.2	8
7	93	1263	25	831	17	12	9
11	99	1489.8	30	623.4	12	423.6	17
12	102	*	*	1062	21	*	*
13	107	1397.4	28	730.2	15	348.6	13
10	112	1230.6	25	564	11	72.6	13

* error de medición de concentración de CrU (fuera de rango x10)

Tabla 8. Periodo 3.

Creatinina urinaria							
ID	TFGe	Total		Filtrada		Secretada	
		mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado
4	6	279.6	6	171	3	60.6	1
9	6	619.2	12	159.6	3	384	8
2	12	1185.6	24	391.2	8	599.4	12
8	35	1236.6	25	821.4	16	355.8	7
6	43	1446.6	29	897	18	349.8	7
1	67	952.2	19	804	16	98.4	2
5	76	1611	32	999.6	20	525	11
3	81	2445	49	1389.6	28	694.2	14
7	93	2731.8	55	1604.4	32	706.8	14
11	99	2928	59	1187.4	24	1297.2	26
12	102	*	*	1998	40	*	*
13	107	2545.8	51	1384.8	28	841.2	17
10	112	2392.2	48	1027.2	21	770.4	15

* error de medición de concentración de CrU (fuera de rango x10)

Tabla 9. Periodo 4.

Creatinina urinaria							
ID	TFGe	Total		Filtrada		Secretada	
		mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado	mg	% de lo administrado
4	6	562.2	11	340.8	7	124.8	2
9	6	1194.6	24	315	6	728.4	15
2	12	2341.8	47	775.8	16	1176.6	24
8	35	2484	50	1618.8	32	747	15
6	43	2838.6	57	1780.8	36	658.2	13
1	67	1861.2	37	1583.4	32	178.2	4
5	76	3245.4	65	1958.4	39	1114.8	22
3	81	4530.6	91	2694.6	54	1114.2	22
7	93	5209.8	104	3159	63	1210.2	24
11	99	5566.8	111	2309.4	46	2371.2	47
12	102	*	*	3912	78	*	*
13	107	5018.4	100	2742	55	1635	33
10	112	4734	95	1994.4	40	1551	31

* error de medición de concentración de CrU (fuera de rango x10)

Los resultados que se muestran en las tablas tienen una tendencia de que a mayor TFGe el total de creatinina excretada, filtrada y secretada es mayor, principalmente en la primera hora.

En la siguiente figura (fig. 3) se evidenció que existe una relación lineal entre la TFGe y la STCr durante la primera hora posterior a la carga de creatinina.

Figura 3. TFGe (x) vs. STCr (uMol/min) (y) en período 1.

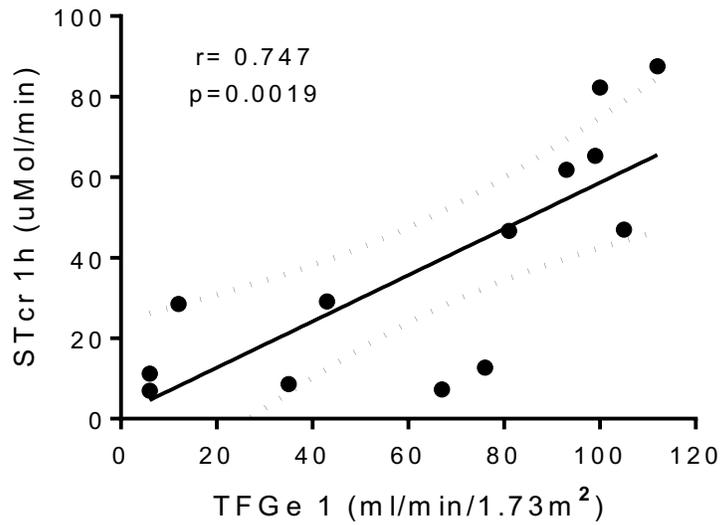
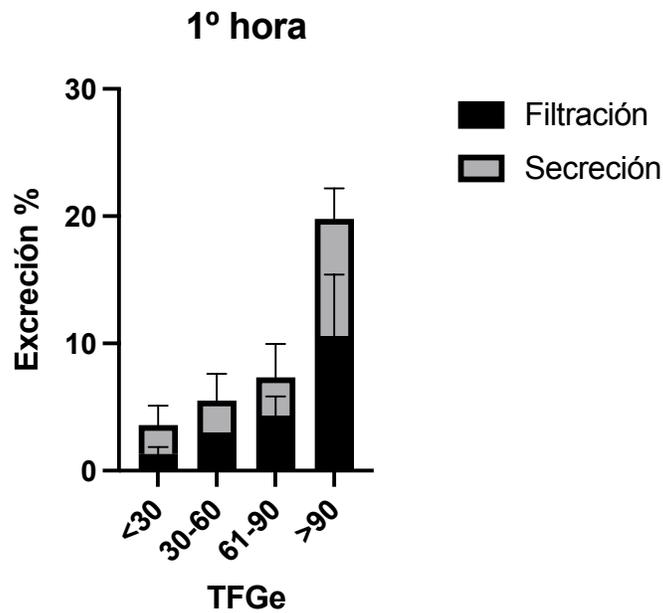


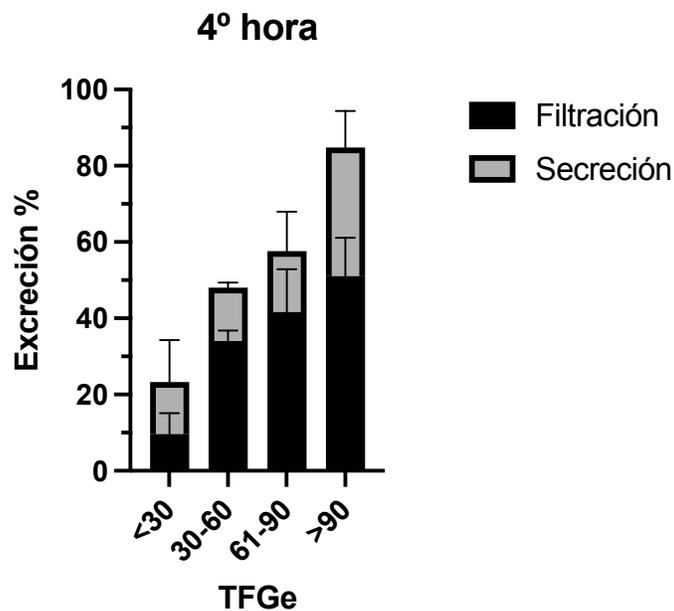
Figura 4. TFGe (x) vs. % excretado total, filtrado, secretado en período 1.



Los individuos sanos son capaces de aumentar 12 veces su creatinina urinaria en la primera hora después de una carga de Creatinina VO de 5 g. Mientras que los enfermos con TFGe <30 ml/min/1.73m², sólo son capaces de incrementarla de 2-3 veces durante la primera hora (figura 4).

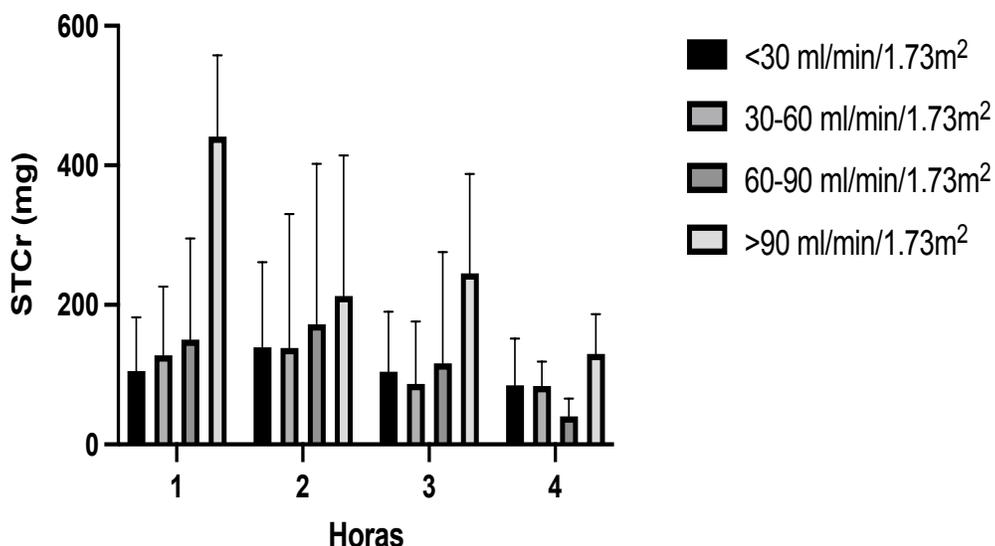
Hacia el final del estudio, en la cuarta hora, aquellos pacientes con TFGe mayor a 90 ml/min/1.73 m² habían logrado excretar en promedio mas del 80% del total de la creatinina administrada a diferencia de aquellos pacientes con TFGe menor a 30 ml/min/1.73 m², en promedio tan solo el 20 % como se observa en la figura 5.

Figura 5. eGFR (x) vs. % excretado total, filtrado, secretado en 4 horas



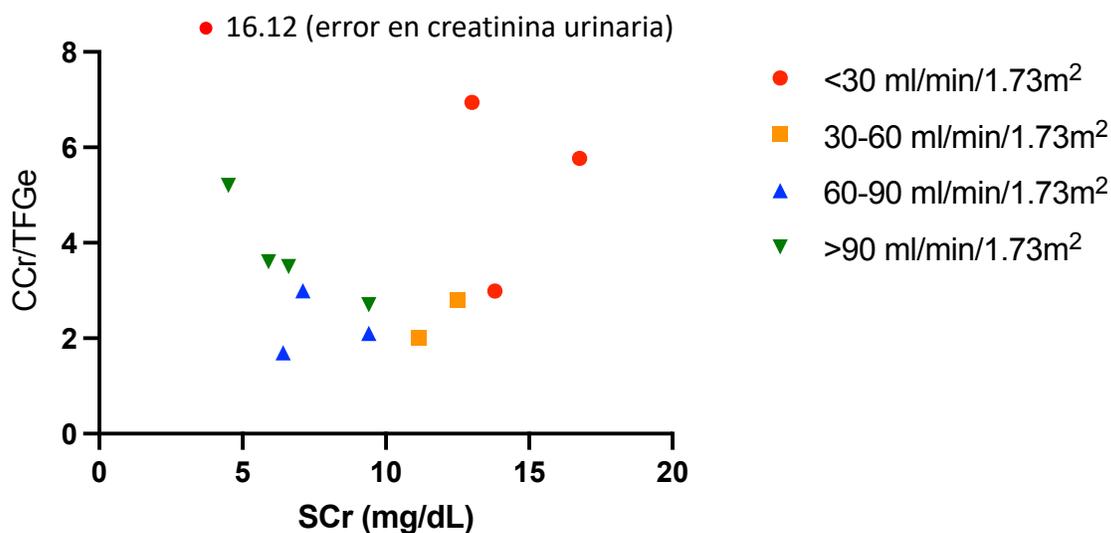
En la siguiente figura se agruparon los 4 periodos de tiempo (X, horas) y a su vez, estos grupos se dividieron de acuerdo a la TFGe y (Y) la cantidad de creatinina secretada en mg, se observa que la mayor STCr se da en la primera hora en el grupo con TFGe >90 ml/min/1.73 m².

Figura 6. Tiempo (horas) (x) vs. STCr de cada paciente de acuerdo a TFGe (y).



En la figura 7 se documentó que al mantener los niveles de creatinina sérica entre 5-10 mg/dL, el aclaramiento de creatinina puede incrementar más del doble con respecto a la TFGe en aquellos paciente con TFG >90 ml/min/1.73 m², y aquellos pacientes con ERC de forma esperada, tendrán mayores niveles de Cr posterior a la administración de la carga vía oral de dicha sustancia.

Figura 7. SCr (promedio períodos 1+2) (x) vs Ccr/TFGe (y) (promedio períodos 1+2) de acuerdo a TFGe.



DISCUSIÓN

Cuando existe daño renal de manera crónica, se producirá una pérdida progresiva de tejido funcional que conllevará a un incremento en las demandas metabólicas en la población remanente de nefronas, que de ser posible responderán a incrementos compensatorios de la función con el objetivo de mantener la homeostasis, sin embargo con una capacidad de reserva disminuida¹⁵.

Las alteraciones en los niveles de creatinina sérica, es decir su incremento, no se producirá hasta que se hayan perdido aproximadamente el 50 % de las nefronas funcionantes, de manera consecuente también se incrementan otras sustancias consideradas toxinas urémicas, principalmente el nitrógeno⁴.

Desde hace casi un siglo, Bosch et al describieron el incremento de la TFG después de una comida de proteínas de manera fisiológica^{13,23}, esta respuesta normal corresponde a la reserva renal, por lo que el daño subclínico ha podido ser documentado a través de estas pruebas de estrés en la TFG, y desde hace más de 20 años, los primeros estudios sobre estrés tubular para probar la capacidad de la reserva tubular renal, debido a la bien conocida evidencia de que el daño tubulointersticial tiene un papel principal en la historia natural de la insuficiencia renal crónica^{24,25,26}, e incluso en la supervivencia de los pacientes que ya se encuentran en estadio terminal y/o con terapia de soporte renal.

Como ya se han mencionado en el marco teórico de este trabajo de investigación, existen estudios previos en los que se han realizado pruebas de estrés tubular, sin embargo el beneficio de nuestro estudio es que su realización al dar una carga vía oral de creatinina refuerza su aplicabilidad a la clínica sin la variabilidad que pudiera producir la administración de una carga proteica, además de ser una medida estandarizada para lograr los valores séricos óptimos de creatinina. La evaluación en pacientes con distintos estadios de ERC de acuerdo a la TFG estimada son una población relativamente inexplorada y aunque es difícil valorar la respuesta normal de estos individuos a un reto de creatinina sabemos que su respuesta tubular está disminuida, sin embargo la relación de STCr / TFG es mayor que con función renal normal.

La prueba de esfuerzo tubular no produce cambios en la TFG, a diferencia de el incremento que se produce en el aclaramiento de creatinina de manera significativa.

Los sujetos sanos son capaces de aumentar 12 veces su STCr después de la prueba de esfuerzo tubular, una respuesta tres veces mayor que la que se encuentra en los riñones normales solitarios y casi cinco veces mayor que en los riñones trasplantados, concordante con los resultados publicados en el estudio publicado en 2001¹⁵, a diferencia de los pacientes con ERC (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²) que solo la pudieron incrementar de 2-3 veces.

PENDIENTES

- Determinación de TFG por iohexol.
- La realización del objetivo 4
 - Establecer :
 1. Relaciones entre la respuesta de la función de OCT2 y la retención de solutos ligados a proteínas.
 2. Alteraciones de la función de OCT2 y enfermedades tubulointersticiales.

LIMITACIONES

- Número limitado de participantes
- Posible ruido dependiente de medicaciones recibidas por pacientes que usan OCT2.

CONCLUSIONES

Se estableció un método de estimulación máxima de OCT2 aplicable en clínica.
Se estableció independencia de función del túbulo proximal de la función glomerular.

Se estableció que la reserva funcional tubular (48 % de aumento sobre el nivel basal de STCr) que es mucho mayor que reserva funcional glomerular (20-30% aumento sobre el nivel basal de TFGe obtenido por la hiperfiltración inducida por sobrecarga proteica).

Se establecieron valores normales de reserva funcional tubular (OCT2) :

- 1 hora postcarga de 5g creatinina vía oral: STCr= 69.26 mg/min/1.73 m²
- 4 horas post carga de 5g de creatinina vía oral: 1691 mg (33.75% de la carga recibida) eliminada por secreción tubular de creatinina.

Finalmente podemos concluir que la estimulación a través de una carga de creatinina vía oral de la secreción tubular de creatinina puede diferenciarse entre sujetos sanos y aquellos con enfermedad renal crónica incluso en estadio terminal, por lo que la capacidad de la secreción tubular está directamente relacionada con el funcionamiento renal. La evaluación de la reserva tubular en la progresión del daño renal por este método podría ser aplicable en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Fine, L. G. Ernest Henry Starling (1866-1927) on the glomerular and tubular functions of the kidney. *Nephron Physiol* 126, 19-28
- ² Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 7;13(8):1291-1296
- ³ Chevalier, R. L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol* 311, F145-161
- ⁴ John Feehally et al. *Comprehensive clinical Nephrology*. Elsevier 19 ed, 2019
- ⁵ Casellas et al. Regulation of Solute Carriers OCT2 and OAT1/3 in the Kidney: A Phylogenetic, Ontogenetic and Cell Dynamic Perspective. *Physiol Rev*. 2021 Sep
- ⁶ Masuda S et al. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J Am Soc Nephrol* 17: 2127–2135, 2006
- ⁷ Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 7;13(8):1291-1296
- ⁸ Chapron A, Shen DD, Kestenbaum BR, Robinson C, Himmelfarb J, Yeung CK. Does secretory clearance follow glomerular filtration rate in chronic kidney diseases? Reconsidering the intact nephron hypothesis. *Clin Transl Sci* 10: 395–403, 2017
- ⁹ Rodríguez-Iturbe B. The renal response to an acute protein load in man: Clinical perspective. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 1–9
- ¹⁰ Zuccalá A, Zuccheli P. Use and misuse of the renal functional reserve concept in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 410–417
- ¹¹ Amiell C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A. Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 763–770
- ¹² Molina E, Herrera J, Rodríguez-Iturbe B. The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney Int* 1988; 34: 809–816
- ¹³ Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, et al: Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake in glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943–950, 1983
- ¹⁴ Zuccalá A, Gaggi R, Zucchelli A, et al: Renal functional reserve in patients with reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol* 32:229–234, 1989

-
- ¹⁵ Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, Marín C, Mañalich R. Tubular stress test detects subclinical reduction in renal functioning mass. *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):1094-102.
- ¹⁶ Rugiu C, Oldrizzi C, Maschio G: Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in patients with solitary kidneys. *Kidney Int* 32(Suppl 22):S529–S531, 1985
- ¹⁷ Tapson JS, Mansy H, Marshall SM, et al: Renal functional reserve in kidney donors. *Q J Med* 60:725–732, 1986
- ¹⁸ Chan AYM, Cheng M-L, Keil LC, Myers BD. Functional reserve of healthy and diseased glomeruli to a large, protein rich meal. *J Clin Invest* 1988; 81: 245–254
- ¹⁹ Bilo HJG, Schaap GH, Blaak E, Gans ROB, Oe PL, Donker AJM. Effects of chronic and acute protein administration renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53: 171–187
- ²⁰ Krishna G, Kapoor SC. Preservation of renal reserve in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 18–24
- ²¹ Herrera J, Rodríguez-Iturbe B: Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass: Evidence for a tubular functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 13:623–629, 1998
- ²² Rivara MB, Zelnick LR, Hoofnagle AN, Newitt R, Tracy RP, Kratz M, Weigle DS, Kestenbaum BR: Diurnal and long-term variation in plasma concentrations and renal clearances of circulating markers of kidney proximal tubular secretion. *Clin Chem* 63: 915– 923, 2017
- ²³ Bosch JP, Lewis S, Glabman S, et al: Renal hemodynamic changes in humans: Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 81:809–815, 1986
- ²⁴ Bohle A, Christ H, Grund KE: The role of interstitium of the renal cortex in renal disease. *Contrib Nephrol* 16:109–114, 1979
- ²⁵ Bohle A, Müller GA, Wherman M, et al: Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 49(Suppl 54):S2–S9, 1996
- ²⁶ Palmer BF: The renal tubule in the progression of chronic renal failure. *J Invest Med* 45:346–361, 1997



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN TITULADO:

**"PRUEBA DE ESFUERZO TUBULAR: MEDIDA DE FUNCIÓN DEL TÚBULO
PROXIMAL"**

Investigador Responsable: Dra. Magdalena Madero Rovalo, Jefe del Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dirección del investigador: Juan Badiano 1 col, Sección XVI. Del Tlalpan CP 14080. Ciudad de México.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): (55) 55732911 ext 1264 y 1273.

Investigadores participantes: Armando Armenta Álvarez, residente de segundo año de Nefrología. Universidad Nacional Autónoma de México- Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Nombre del patrocinador del estudio: Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología.

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 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 que esto implica, con el fin de tomar una decisión informada. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Si decide no participar en el estudio, su atención médica regular no se verá afectada en ningún momento en este centro de atención.

En cualquier momento del estudio, informe a su Médico de Estudio o al personal del estudio si usted presenta algún síntoma inusual.

APROBADO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez

Protocolo 19-1131

Unanimidad

Mayoría

Fecha 15-Oct-2019



INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado

Sr(a) _____

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez le invitan a participar en este estudio de Investigación que tiene como objetivo; **evaluar la reserva funcional del túbulo proximal, con la finalidad de determinar si es una medición con mayor valor pronóstico en relación con la reserva funcional del glomérulo.**

En este estudio se incluirán pacientes adultos programados que asistan al servicio de consulta externa del departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que cumplen con los criterios de inclusión. Se dividirán en grupos de acuerdo a su TFG estimada sin requerimiento previo de terapia de reemplazo renal (15 a 59 ml/mn y ≥ 60 ml/mn), intervalo de tiempo comprendido entre agosto 2019 a noviembre 2019.

Aprobado
Dirección de Investigación
Nefrología
Ignacio Chávez
19-1131
Aprobado
Mayoría
Fecha 15-Oct-2019

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de que usted acuda al servicio de consulta externa, cumpliendo los criterios de inclusión y decida participar en el estudio se llevara a cabo en las siguientes etapas:

1. Los pacientes serán contactados el día que acudan a consulta para ser invitados al estudio.
2. El paciente ingresará a la clínica de investigación en nefrología en donde firmara consentimiento informada.
3. Se realizará ultrasonido renal y vesical para comprobar adecuado vaciamiento del volumen urinario.
4. Se canalizará por vía periférica con solución salina 0.9%.
5. De manera inicial se administrará furosemide (diurético) a dosis de 1 mg/kg de peso en aquellos pacientes que no utilicen regularmente diuréticos y 1.5 mg/kg en aquellos que si lo usen recurrentemente, de igual forma se administrará por vía oral una carga de 5 gramos de proteína, los dos con la finalidad de estimular la función del túbulo proximal del riñón, así como 5 mL de lohexol por vía intravenosa.
6. Los pacientes se mantendrán en vigilancia durante 6 horas, se coleccionará orina cada hora y se repondrá el volumen orinado con la finalidad de garantizar uresis constante. Se enviará a estudio la muestra total coleccionada en 6 horas, de igual forma se tomaran muestras de sangre previo a la canalización y cada hora hasta el término del estudio.
7. Posterior al procedimiento el paciente será descanalizado y egresado.

Se tomarán, almacenarán y procesarán muestras de orina y de plasma (sangre sin células, por lo que no incluye material genético que pueda ser usado para identificarlo), y serán empleados para obtener información sobre nuevos marcadores más tempranos de función de los riñones.

Igualmente, solo por ser incluido en el estudio, se vigilarán más de cerca y en forma programada otras medidas que indican la gravedad del estado clínico y potencialmente útiles para tomar decisiones.

Todo lo anterior se hará con herramientas que no invaden al cuerpo más allá del manejo habitual.

La información que se va generando en el expediente durante la intervención es igualmente almacenada en un segundo sistema de información con estricto cumplimiento de la confidencialidad, y analizada para el beneficio suyo y potencialmente el beneficio de otros pacientes en el futuro que presenten circunstancias semejantes a la suya.



Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Cardiología o su derecho para recibir atención médica. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio. El investigador del estudio puede excluirlo del estudio si considera que es lo mejor para usted, o si el estudio se suspende prematuramente.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

La información médica, así como las muestras de plasma (sangre sin células) y orina tendrán un código para identificarlas y éste estará solo disponible a los investigadores titulares, quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Todas las hojas de recolección de datos y su captura en los sistemas serán resguardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y sólo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Es posible que su información médica pueda ser usada para otros proyectos de investigación solo si están relacionados con la enfermedad en estudio. 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.

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 si es solicitado por la ley. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cardiología aprobaron la realización de este estudio. Ambos comités son encargados de revisar, aprobar y supervisar los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de Bioética que supervisa el estudio para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto. 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 o tiene preguntas en relación con el mismo por favor póngase en contacto con la Dra. Magdalena Madero Rivas o el Dr. Armando Armenta Álvarez (55) 48145603 ext 1264 y 1273.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chavez

Protocolo 19-1131

Aprobado

Unanimidad

Mayoría

Fecha 15-08-2019

Declaración del paciente:

Yo, _____ declaro que es mi



RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de los pacientes seguir las indicaciones médicas antes y después de la intervención. Debe externar dudas, sugerencias y observaciones, y colaborar con sinceridad en cuanto a los datos brindados, ya que en parte de ello dependen las decisiones médicas.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

En caso de no realizar la toma de carga de creatinina se suspenderá su participación en el estudio y no podrá tomarse en cuenta para el análisis final.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Los riesgos son los posibles efectos secundarios a la toma de creatinina oral, la administración de furosemide y aquellos relacionados a la extracción de sangre.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO

La información que se obtenga de este estudio ayudará a validar la función tubular como subrogado en la medición de la reserva funcional renal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se le pagará por su participación en este estudio. No se cobrará ninguna tarifa por participar, ni se le cobrará la fórmula utilizada de creatinina ni de los medicamentos y las soluciones utilizadas.

El costo de su hospitalización, medicamentos diferentes al de estudio, cuidados de atención, laboratorios y otros procedimientos requeridos, seguirán siendo cubiertos por usted, a excepción de las mediciones de nuevos biomarcadores en plasma (sangre sin células) y orina de las muestras que serán almacenadas, las cuales serán cubiertas por el estudio.

En caso de en un futuro usted requiera terapia de soporte renal (diálisis), el costo será cubierto por usted pues se trata del manejo habitual en estos casos.

COMPENSACION

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir daños o complicaciones.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dra. Magdalena Madero Rovalo y al Dr. Armando Armenta Álvarez del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (teléfono: (55) 55732911 ext. 1273 y 55.48145603)

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

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

APROBADO
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chavez
Protocolo 19-1131
Aprobado
Unanimidad
Mayoría
Fecha 15-Oct-2019



decisión participar en el estudio "PRUEBA DE ESFUERZO TUBULAR: MEDIDA DE FUNCIÓN DEL TÚBULO PROXIMAL"

Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio.

He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica) Firma del representante legal Fecha

Nombre del Investigador Firma del Investigador 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: _____

APROBADO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez
Protocolo 19-1131
Unanimidad Aprobado
Mayoría
Fecha 15-Oct-2019