



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios
como biomarcador temprano de daño renal
en pacientes con hipertensión**

Tesis para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

González Martínez Kathia Itzel

Directora de Tesis: **Dra. Patricia Aguirre Bañuelos**

Co-directora de Tesis: **Dra. Ana Karen González Palomo**

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

AGOSTO 2025



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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 se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión © 2025 por González Martínez Kathia Itzel se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International

Este proyecto se realizó en la Coordinación para la Innovación y Aplicación de Ciencia y Tecnología adscrita a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el periodo comprendido entre agosto-2023 y agosto-2025, bajo la dirección de Dra. Patricia Aguirre Bañuelos y Dra. Ana Karen González Palomo y fue apoyado por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), de donde se obtuvieron recursos para la realización del trabajo.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) de la SECIHTI, registro 003382.

Número de la beca otorgada por SECIHTI: 1316801.

Los datos del trabajo titulado “Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



San Luis Potosí, S.L.P; junio 20, 2025

Dra. Patricia Aguirre Bañuelos
Profesor Investigador
Facultad de Ciencias Químicas/UASLP
Presente. _

Estimada Dra. Patricia Aguirre Bañuelos

En base a su solicitud emitida a esta coordinación donde solicita cambio de tema de tesis de la estudiante de maestría **Kathia Itzel González Martínez**.

Esta coordinación a mi cargo, y en común acuerdo con el Comité Académico del Posgrado (CAP), le comunica lo siguiente:

Ha sido **APROBADO** el cambio al título de tesis del estudiante de maestría **Kathia Itzel González Martínez**, quedando registrado de la siguiente manera:

“Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión”.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



POSGRADO EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS

Dra. Claudia Escudero Lourdes
Coordinadora del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas / UASLP

www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Nava Núm. 6
Zona Universitaria • CP 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372

C.c.p. Archivo.



20 de noviembre de 2024

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos
Investigador principal

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado:

Expresión del microARN-29 en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión

fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en [REDACTED] y fue dictaminado como:

APROBADO

De acuerdo a los estatutos por parte del Comité de Investigación de nuestro hospital, se autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

Por lo que se dará seguimiento a cada etapa del desarrollo del proyecto de investigación hasta su difusión de los resultados.

Atentamente

M. en C. Anamaria Bravo Ramírez
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



c.c.p. Archivo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión

Tesis para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

González Martínez Kathia Itzel

SINODALES

Presidente: Dra. Ana Patricia Huerta García

Secretario: Dra. Karen Beatriz Méndez Rodríguez

Vocal: Dra. Patricia Aguirre Bañuelos

Vocal: Dra. Ana Karen González Palomo

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

AGOSTO 2025

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Patricia Aguirre Bañuelos. Directora de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Ana Karen González Palomo. Codirectora de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Ana Patricia Huerta García. Asesora de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Karen Beatriz Méndez Rodríguez. Asesora de tesis. Adscrita a la Coordinación para la Innovación y la Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACyT) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Jorge Mena Zúñiga. Asesor clínico. Médico Adscrito al Departamento de Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, S.L.P.

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 15/ 08 /2025

En la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P el día 15 del mes de Agosto del año 2025. El que suscribe Kathia Itzel González Martínez alumna del programa de posgrado en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Patricia Aguirre Bañuelos y Dra. Ana Karen González Palomo, cede los derechos del trabajo titulado Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección kathia_glz@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Kathia Itzel González Martínez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 07/ 08 /2025

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada *Expresión del microRNA-29a en exosomas urinarios como biomarcador temprano de daño renal en pacientes con hipertensión* presentada por el autor *Kathia Itzel González Martínez*. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 8% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Claudia Escudero Lourdes
Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres, gracias por su amor y apoyo incondicional a lo largo de toda mi trayectoria académica. En especial, a ti mamá: gracias por escucharme, aconsejarme y sostener mi mano en cada decisión tomada. Este logro es tuyo tanto como mío.

A los amigos que hice en estos dos años, gracias por su compañía, por escucharme con paciencia y por sacarme de dudas cada que lo necesité, no me hubiera imaginado a otras personas acompañándome de la manera en lo que ustedes lo hicieron.

Agradezco al Departamento de Nefrología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", al Dr. José Alejandro Chevaile Ramos y al Dr. Jorge Mena Zúñiga por su guía y asesoría clínica.

A la Dra. Ana Patricia Huerta García y la Dra. Karen Beatriz Méndez Rodríguez, gracias por compartir conmigo su conocimiento y enriquecer mi formación tanto en lo clínico como en lo metodológico.

Y, por último, a mis co-directoras, la Dra. Patricia Aguirre Bañuelos y la Dra. Ana Karen González Palomo, gracias por su respaldo, por su tiempo, por confiar en mí, y por su empatía, que hizo más ligero este proceso.

“Cuando estamos en busca del conocimiento, lo mínimo que podemos hacer es compartirlo.”

- Carl Sagan

Que esta tesis sea un pequeño aporte a ese ideal.

RESUMEN

Introducción: La ERC afecta al 10% de la población mundial y suele derivar de la hipertensión arterial. Su diagnóstico actual, basado en albuminuria y el eTFG, no siempre detecta fases tempranas, destacando la necesidad de nuevos biomarcadores. En este contexto, los exosomas emergen como una herramienta prometedora al transportar microARNs asociados a procesos patológicos. Destaca el miR-29a, cuya expresión regula factores fibróticos, como el TGF- β y la matriz extracelular. Evaluar su presencia en pacientes hipertensos, con y sin daño renal, podría mejorar el diagnóstico temprano y prevenir complicaciones. **Objetivo:** Evaluar los niveles de expresión del miR-29a en exosomas urinarios de pacientes con HAS y determinar su potencial como biomarcador temprano de daño renal. **Metodología:** Se reclutaron 44 participantes distribuidos en tres grupos: sujetos sanos, pacientes con HAS y función renal normal, y pacientes con HAS y función renal alterada. Se recopilaron datos antropométricos, presión arterial, y parámetros clínicos mediante muestras de sangre y orina. Los exosomas fueron caracterizados por microscopía STEM, y se extrajo ARN total para cuantificación del miR-29a mediante RT-qPCR. **Resultados:** De acuerdo con los datos antropométricos, la presión arterial resultó estadísticamente significativa en los sujetos con HAS en comparación con los sujetos sanos. Por otro lado, los niveles de expresión del miR-29a exosomal urinario fueron significativamente mayores en los sujetos con microalbuminuria, en comparación con aquellos con normoalbuminuria ($p < 0.05$). **Conclusiones:** Los hallazgos reportados en el presente estudio sugieren que la regulación al alza del miR-29a probablemente está asociada con la disfunción renal en sujetos con hipertensión, posiblemente vinculado con procesos fibróticos.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, hipertensión, matriz extracelular, miR-29a.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) affects 10% of the global population and often arises from arterial hypertension. Its current diagnosis, based on albuminuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR), does not always detect early stages, highlighting the need for new biomarkers. In this context, exosomes have emerged as a promising tool by carrying microRNAs associated with pathological processes. Notably, miR-29a regulates fibrotic factors such as TGF- β and extracellular matrix components. Assessing its presence in hypertensive patients, with and without kidney damage, could improve early diagnosis and help prevent complications. **Objective:** To evaluate the expression levels of miR-29a in urinary exosomes from hypertensive patients and determine its potential as an early biomarker of kidney damage. **Methodology:** Forty-four participants were recruited and distributed into three groups: healthy individuals, patients with hypertension and normal renal function, and patients with hypertension and impaired renal function. Anthropometric data, blood pressure, and clinical parameters were collected through blood and urine samples. Exosomes were characterized by STEM microscopy, and total RNA was extracted for miR-29a quantification by RT-qPCR. **Results:** Based on anthropometric data, blood pressure was significantly higher in subjects with systemic arterial hypertension (SAH) compared to clinically healthy individuals. On the other hand, urinary exosomal miR-29a expression levels were significantly higher in subjects with microalbuminuria compared to those with normoalbuminuria ($p < 0.05$). **Conclusions:** The findings reported in this study suggest that the upregulation of miR-29a is likely associated with renal dysfunction in hypertensive subjects, possibly linked to fibrotic processes.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, extracellular matrix, miR-29a.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Enfermedad Renal Crónica	2
1.1.1. Diagnóstico	3
1.1.2. Evaluación de la causa	6
1.1.3. Factores de riesgo	6
1.2. Hipertensión arterial sistémica	9
1.2.1. Clasificación	9
1.2.2. Clasificación etiológica	10
1.2.3. Detección y diagnóstico	11
2. ANTECEDENTES	12
2.1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del daño renal en pacientes con HAS	12
2.2. Matriz extracelular (MEC)	15
2.2.1. Señalización del TGF- β – Vía canónica	15
2.2.2 Señalización del TGF- β - Vía no canónica	16
2.3. Exosomas	17
2.4. microARNs	19
2.5. Familia miR-29	20
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVOS	24
5.1. Objetivo general	24
5.2. Objetivos particulares	24
5.3. Objetivo secundario	24

6. MATERIAL Y MÉTODOS	24
6.1 Participantes	24
6.2. Colecta de datos clínicos y antropométricos	28
6.2.1. Toma de presión arterial y antropometría	28
6.3. Toma de muestras biológicas.....	28
6.3.1. Toma de muestra sanguínea.....	28
6.3.2. Toma de muestra de orina	28
6.4. Aislamiento y caracterización de los exosomas	28
6.5. Extracción de ARN	29
6.6. Expresión de miR-29a.....	29
6.7. Manejo y eliminación de las muestras biológicas.....	30
6.8. Análisis estadístico.....	30
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	31
9. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición en la que los riñones pierden progresivamente su capacidad para filtrar la sangre, expresado en la tasa filtración glomerular (eTFG). Esta condición está codificada en la clasificación internacional de enfermedades CIE11 como GB61. A nivel mundial representa un importante problema de salud pública, pues se estima que afecta a más del 10% de la población y se prevé que para el año 2027 alcanzará los 436.6 millones de casos. En 2019, esta enfermedad representó el 2.53% de las muertes globales, y para 2040 podría convertirse en la quinta causa de mortalidad en el mundo. En México, la prevalencia en 2021 fue de 9,184.9 casos por cada 100,000 habitantes, con un aumento del 87.3% en la mortalidad por ERC entre 1990 y 2019, reflejando la creciente carga de esta enfermedad para el sistema de salud (Agudelo-Botero et al., 2020; Bikbov et al., 2020; Dávila-Cervantes & Agudelo-Botero, 2024).

Entre los factores de riesgo de la ERC se destacan: edad mayor a 60 años, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y la hipertensión arterial (HAS) (Rodríguez Ramos & Herrera Miranda, 2022). En particular, la HAS constituye no solo un determinante en el daño renal, sino también una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares (Hu et al., 2018; Kriegel et al., 2012; Martínez-Castelao et al., 2014). En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (Ensanut 2022), el 47,8% de los adultos presentan hipertensión según los criterios de la American College of cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). No obstante, el 65,5% de ellos desconoce su condición, y solo el 33,7% de los diagnosticados mantiene un control adecuado de la presión arterial (Campos-Nonato et al., 2021), lo que contribuye al avance silencioso del daño renal. Dado este contexto, comprender la clasificación de la ERC y su progresión resulta esencial para mejorar su detección oportuna, establecer intervenciones clínicas más eficaces y prevenir complicaciones graves. A continuación, abordaremos su definición y clasificación clínica.

1.1. Enfermedad Renal Crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la disminución gradual de la función renal y/o la disminución sostenida de la tasa de filtración glomerular (eTFG) por debajo de 60 mL/min/1.73 m² durante un período superior a tres meses, y por la presencia persistente del daño renal como proteinuria o alteraciones estructurales (Boffa & Cartery, 2015).

Los mecanismos que se relacionan con la ERC involucran alteraciones hemodinámicas, inflamatorias, inmunológicas y metabólicas que perpetúan el daño renal. Un mecanismo clave, es la hiperfiltración glomerular compensatoria que se produce como respuesta a la pérdida de nefronas funcionales. Las nefronas remanentes aumentan su tasa de filtración individual para mantener la función global del riñón. Sin embargo, esta hiperfiltración sostenida incrementa la presión intraglomerular y daña la barrera de filtración, favoreciendo la aparición de proteinuria, la cual a su vez tiene un efecto tóxico sobre los túbulos renales, agravando la lesión tubular e intersticial (Dwivedi & Sikarwar, 2025).

Otro mecanismo clave es la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), ya que activa diversas vías asociadas a la hipertrofia celular, la producción de citocinas profibróticas y la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS). Entre estas vías, destaca la mediada por la Angiotensina II, ya que induce vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la presión dentro del glomérulo, pero también estimula directamente la proliferación de células mesangiales y la producción de matriz extracelular (MEC), promoviendo la esclerosis glomerular. Además, la ERC se asocia con una inflamación crónica de bajo grado, donde participan diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-1 e IL-6) y el TGF- β 1. Este último es un potente mediador de la fibrosis renal, ya que induce la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, células responsables de la producción excesiva de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (Budi et al., 2021).

Como resultado de estos procesos, se desarrolla la fibrosis renal, caracterizada por el depósito patológico persistente de proteínas de la MEC que sustituye al tejido funcional

por tejido cicatricial, contribuyendo al endurecimiento del tejido y a la pérdida de la función renal (Schnaper, 2016). Esta acumulación excesiva y desorganizada altera la composición, estructura y equilibrio dinámico del tejido renal (Figura 1).

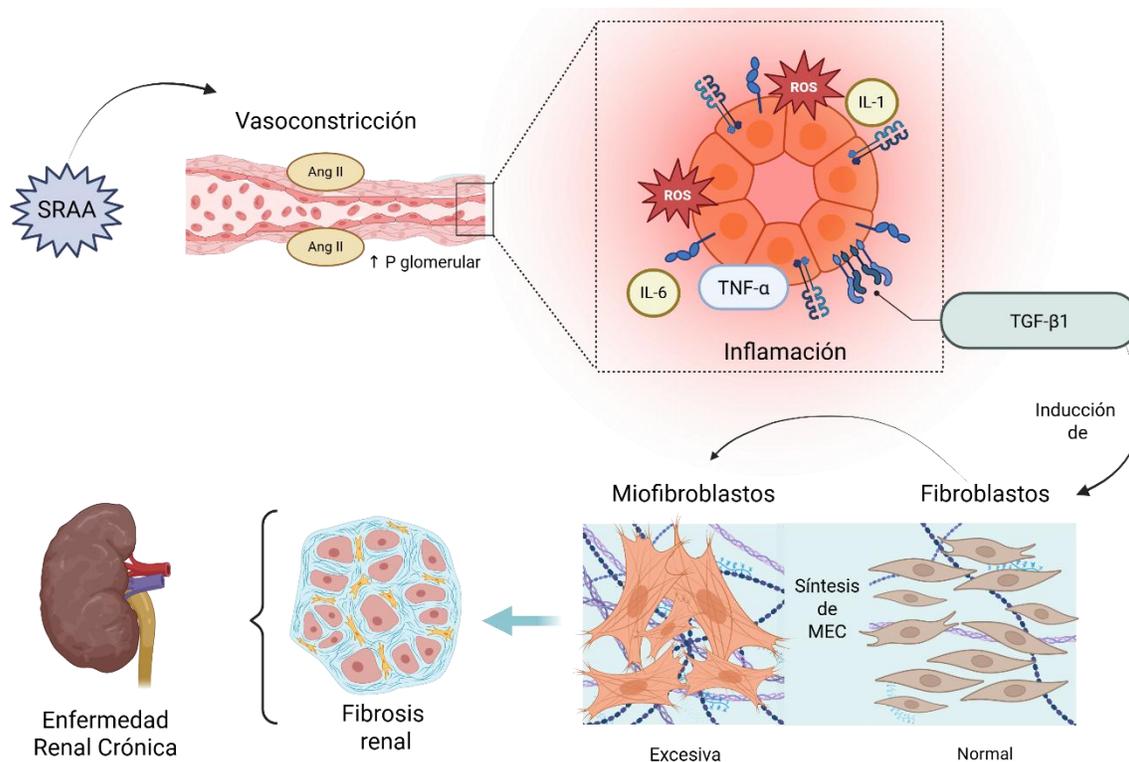


Figura 1. Participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y citocinas inflamatorias en la progresión de la fibrosis renal en la enfermedad renal crónica (ERC). Imagen creada con <https://app.biorender.com/> .

1.1.1. Diagnóstico

La ERC puede presentar alguno de los siguientes marcadores de daño renal: albuminuria definida como albúmina en orina > 30 mg/24 horas, anomalías en el sedimento urinario, trastornos hidroelectrolíticos secundarios a un trastorno tubular, anomalías detectadas en histología, anomalías estructurales detectadas por imagen o historial de trasplante renal (IMSS, 2019).

En el 2002, la National Kidney Foundation (NKF) estableció guías clínicas para su diagnóstico y clasificación. Cada etapa se relaciona con un valor del eTFG y con la

capacidad de los riñones para depurar los desechos. En las primeras etapas (de la 1 a la 3), los riñones aún son capaces de depurar los desechos de la sangre. En las últimas etapas (la 4 y la 5), a los riñones les cuesta más trabajo depurar la sangre y podrían dejar de funcionar por completo (Tabla 1) (American Kidney Foundation, 2021; Canal et al., 2014).

Tabla 1. Clasificación de la ERC con base en el eTFG y características clínicas del daño renal.

Etapas de la ERC	Valor de referencia del eTFG (mL/min/1,73m ²)	Características
G1	≥ 90	Daño renal leve, puede presentar proteinuria
G2	60 – 89	
G3a	45 – 59	Daño renal leve o moderado, puede presentar debilidad, cansancio o hinchazón de pies y manos.
G3b	30 – 44	
G4	15 – 29	Daño renal moderado o severo, puede presentar hinchazón de pies, manos y dolor en la espalda baja
G5	< 15	Daño renal severo, los riñones están a punto de fallar o ya dejaron de funcionar.

En el 2012, la clasificación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) define seis categorías de acuerdo con el cálculo del filtrado glomerular (G1 a G5 con subdivisión de G3 en a y b) y tres niveles de albuminuria (A1, A2 y A3). Esta mejora en la clasificación de ERC tiene como objetivo señalar indicadores pronósticos relacionados al deterioro de la función renal y daño cardiovascular (KDIGO GUIDELINE, 2024). La ERC se clasifica según tres componentes clave: la causa de la enfermedad, la categoría del eTFG (G1–G5) y la categoría de Albuminuria (A1–A3) (Figura 2).

Pronóstico de la ERC por categorías de TFG y albuminuria: KDIGO 2024				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de TFGe (ml/min/1,73 m ²) Descripción e intervalo	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60–89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45–59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30–44			
	G4	Descenso grave	15–29			
	G5	Fallo renal	<15			

Figura 2. Clasificación del riesgo de desarrollo de ERC de acuerdo con la guía KDIGO al año 2024. Imagen tomada de www.kidney-international.org.

Verde: Riesgo bajo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no es ERC); Amarillo: Riesgo moderado a alto; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto. TFGe, Tasa de filtración glomerular estimada.

Según las guías KDIGO 2024, se realizan pruebas a las personas con riesgo de padecer ERC o que la padecen, utilizando tanto la medición de la albúmina en orina como la evaluación del eTFG. Tras la detección incidental de un cociente albúmina/creatinina (ACR) urinario elevado, hematuria o un estimado bajo del eTFG, se deben repetir las pruebas para confirmar la presencia de ERC. Cada uno de estos elementos es fundamental para la evaluación de los pacientes con ERC, ya que permiten determinar tanto la gravedad de la enfermedad como el riesgo de progresión y complicaciones.

La prueba de la cronicidad (duración de un mínimo de 3 meses) puede establecerse mediante (KDIGO GUIDELINE, 2024):

- (i) Revisión de mediciones/estimaciones anteriores del eTFG.
- (ii) Revisión de mediciones anteriores de albuminuria o proteinuria y exámenes microscópicos de orina.
- (iii) Hallazgos de imagen como la reducción del tamaño renal y la reducción del grosor cortical.
- (iv) Hallazgos patológicos renales como fibrosis y atrofia.
- (v) Antecedentes médicos, especialmente enfermedades que se sabe que causan o contribuyen a la ERC.
- (vi) Repetición de las mediciones dentro y fuera del período de los 3 meses.

1.1.2. Evaluación de la causa

Se establecerá la causa de la ERC utilizando el contexto clínico, los antecedentes personales y familiares, los factores sociales y ambientales, la medicación, la exploración física, las medidas de laboratorio, el diagnóstico por imagen, y el diagnóstico genético y patológico. El cuidado de los pacientes con ERC es multifacético y complejo. Varios aspectos críticos de esta atención integral, como el control de la presión arterial, la diabetes y el manejo de lípidos, han sido abordados en anteriores guías KDIGO.

1.1.3. Factores de riesgo

La ERC está influenciada por varios factores de riesgo, que se pueden clasificar a grandes rasgos en categorías no modificables y modificables:

Los factores de riesgo no modificables son aquellas características inherentes a una persona que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad o condición de salud, pero que no pueden ser alteradas o controladas mediante cambios en el estilo de vida o intervenciones médicas. Entre ellas se encuentran:

- **Edad:** El envejecimiento se asocia con una disminución de la función renal debido a cambios estructurales y celulares, disminución de la función fisiológica y reducción de la reserva compensatoria vascular (Rivas Velasquez et al., 2014). Estos cambios hacen que los riñones sean más susceptibles al daño y a las enfermedades.
- **Genética:** Las personas con antecedentes familiares de enfermedad renal terminal tienen un riesgo de tres a nueve veces mayor de desarrollar ERC, lo que indica una fuerte predisposición genética (Khan et al., 2016).
- **Origen étnico:** Ciertas variaciones genéticas, como las del gen *APOL1*, se han relacionado con un mayor riesgo de ERC en las poblaciones africanas (George et al., 2018). Estos factores genéticos pueden predisponer a las personas a la enfermedad renal, independientemente de otros factores de riesgo. Las minorías étnicas, como los afroamericanos, los hispanos y los asiáticos del sur, tienen tasas más altas de diabetes e hipertensión, que son los principales factores de riesgo para la ERC (Norris & Nissenson, 2020). Estas condiciones a menudo se manejan mal debido a las barreras socioeconómicas.

Los factores de riesgo modificables son aquellas condiciones o hábitos que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad, pero que pueden ser cambiados o controlados mediante intervenciones en el estilo de vida, tratamientos médicos o cambios en el entorno. Por ejemplo:

- **Tabaquismo:** La nicotina promueve la proliferación de células mesangiales y la producción de fibronectina, lo que conduce a la hipertrofia glomerular y al aumento de la producción de MEC. Estos cambios contribuyen a la progresión de la ERC al promover la fibrosis y la cicatrización dentro de los riñones (Jain & Jaimes, 2013).
- **Factores dietéticos:** El exceso de sal puede causar daño directo a los tejidos renales, independientemente de sus efectos sobre la presión arterial. Esto

incluye la inducción de inflamación y fibrosis, que son fundamentales en la progresión de la ERC (Suckling & Swift, 2015).

- **Factores ambientales:** La exposición a metales pesados como el plomo, el cadmio, el mercurio y el cromo se asocia significativamente con la ERC. Estos metales pueden ingresar al cuerpo a través de la ingestión, inhalación o absorción cutánea y se sabe que causan nefrotoxicidad. Por ejemplo, la exposición al plomo y al cadmio puede disminuir el eTFG, indicador clave de la función renal (Soderland et al., 2010).
- **Diabetes mellitus:** Los niveles altos persistentes de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos conducen a cambios estructurales y funcionales en los riñones. Esta afección, conocida como nefropatía diabética, es una causa principal de ERC y terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, trasplante renal). Cuanto más tiempo una persona tenga diabetes, mayor será el riesgo de desarrollar ERC. Los pacientes con una duración de la diabetes de 15 años o más tienen un riesgo significativamente mayor (Siddiqui et al., 2022).
- **Obesidad:** La inflamación crónica y el estrés oxidativo contribuyen significativamente al daño renal en las personas obesas. El tejido adiposo produce citocinas y adipocinas proinflamatorias, como la leptina y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que promueven la inflamación y la fibrosis en los riñones (Silva Junior et al., 2017).
- **Hipertensión arterial.** La hipertensión arterial juega un papel central en su desarrollo y progresión. La persistencia de niveles elevados de presión arterial no solo compromete la función renal, sino que también activa mecanismos fisiopatológicos que aceleran el daño estructural del riñón, como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la activación del (SRAA). Estos procesos favorecen la inflamación y la fibrosis renal, contribuyendo a la pérdida progresiva de la función glomerular (De Bhailis & Kalra, 2022; C. Huang & Huang, 2020).

Dado que la hipertensión es un factor clave en la fisiopatología de la ERC, resulta fundamental comprender sus características, clasificación y mecanismos de daño renal, aspectos que se abordarán en los siguientes apartados.

1.2. Hipertensión arterial sistémica

La HAS es una afección médica crónica caracterizada por un aumento sostenido de la presión arterial (PA) sistólica, diastólica o ambas por encima de los límites establecidos, en ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes > 140/90 mmHg, en caso de presentar enfermedad cardiovascular o diabetes > 130/80 mmHg y en caso de tener proteinuria mayor de 1gr e insuficiencia renal > 125/75 mmHg.

1.2.1. Clasificación

La Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la HAS, clasifica, por cifras, de acuerdo con los siguientes criterios:

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial sistémica (HAS) de acuerdo con los valores de presión arterial (PA) sistólica y diastólica.

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Presión arterial normal	120 – 129	80 – 84
Presión arterial frontera*	130 – 139	85 – 89
Hipertensión 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensión 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensión 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

*Las personas con PA normal (con factores de riesgo asociados) o frontera, pero tienen alto riesgo de presentar la enfermedad por lo que ellos y los médicos deben estar prevenidos de dicho riesgo e intervenir para retrasar o evitar el desarrollo de la HAS. La importancia de considerar los diferentes valores de la PA, reside en la

presencia de otros factores de riesgo y/o daño orgánico que incrementan la morbilidad y la mortalidad.

1.2.2. Clasificación etiológica

La HAS puede clasificarse en primaria (esencial) y secundaria, según la causa. La **hipertensión primaria** representa la mayoría de los casos y se caracteriza por la ausencia de una causa identificable. En su desarrollo intervienen diversos factores, como la predisposición genética, el volumen intravascular, el gasto cardíaco, la activación del SRAA, la sensibilidad al sodio, entre otras (Comisión Nacional de Derechos Humanos (CNDH), 2010).

Por otro lado, la hipertensión secundaria sí tiene un origen identificable y puede deberse a múltiples causas, por ejemplo:

- Renales, como glomerulopatías y enfermedades del intersticio renal.
- Vasculares, como renovascular, trombosis de la vena renal.
- Endocrina (enfermedades de la tiroides o paratiroides, síndrome de Cushing)
- Del sistema nervioso central (tumores, encefalitis, apnea del sueño)
- Inducidas por medicamentos, por tóxicos o por el embarazo (pre-eclampsia y eclampsia).

La clasificación etiológica de la HAS permite diferenciar entre formas primarias y secundarias de la enfermedad. Sin embargo, independientemente de su origen, la detección oportuna de la hipertensión es vital para prevenir complicaciones cardiovasculares y renales (Comisión Nacional de Derechos Humanos (CNDH), 2010). Dado que en muchas ocasiones la hipertensión es asintomática en sus etapas iniciales, su diagnóstico requiere la aplicación de métodos estandarizados de medición de la PA y la evaluación de factores de riesgo asociados.

1.2.3. Detección y diagnóstico

El paciente con sospecha de HAS en el examen de detección deberá acudir a confirmación diagnóstica sin medicación antihipertensiva y sin cursar alguna enfermedad aguda. El diagnóstico de la HAS se basa en los siguientes puntos:

- Medición de la PA: El método principal para el diagnóstico de HAS es a través de la medición de la PA utilizando un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. El valor de las presiones arteriales (sistólica y diastólica) corresponderá al promedio de por lo menos dos mediciones hechas con un intervalo mínimo de dos minutos.
- Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): este método implica la monitorización continua de la PA durante un período de 24 horas, ayuda a identificar la hipertensión de bata blanca (PA elevada en un entorno clínico pero normal en casa) (Nobre et al., 2013).

El diagnóstico se basa en el promedio de por lo menos tres mediciones realizadas en intervalos de 3 - 5 minutos dos semanas después de la detección inicial, con cifras igual o superior a las consideradas en el apartado 1.2.

Una vez establecido el diagnóstico de HAS, es fundamental comprender sus implicaciones a nivel sistémico, especialmente en órganos vulnerables como el riñón. La persistencia de cifras elevadas de PA desencadena una serie de mecanismos fisiopatológicos que comprometen la estructura y función renal, involucrando la activación del SRAA, el estrés oxidativo y la inflamación.

2. ANTECEDENTES

Como se mencionó en el apartado anterior, la HAS es una situación que incrementa de forma marcada el riesgo tanto de enfermedad cardiovascular como de deterioro de la función renal, por lo que en los pacientes hipertensos cabe esperar una relación estrecha en la expresión de ambas patologías. Es una de las principales causas de ERC y contribuye significativamente a la fibrosis renal. El aumento sostenido de la presión arterial daña las paredes de las arterias, provocando engrosamiento, pérdida de elasticidad y esclerosis vascular. Esta lesión vascular reduce la perfusión sanguínea renal, lo cual genera isquemia crónica del parénquima renal (Campese et al., 2006; Domondon et al., 2020; Elijevich et al., n.d.).

Ante la disminución del flujo sanguíneo, se activa el SRAA, que juega un papel importante en la regulación de la PA basado principalmente en la regulación del tono vascular y del volumen sanguíneo. Su activación comienza en el aparato yuxtglomerular del riñón, el cual actúa como sensor del flujo y la presión en el glomérulo. Este complejo está conformado por la mácula densa (ubicada en el túbulo contorneado distal - TCD) y las células secretoras de renina, y su función es mantener una TFG constante a pesar de las fluctuaciones en la PA sistémica (Schnaper, 2016).

2.1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del daño renal en pacientes con HAS

Cuando se produce una disminución en la TFG, como consecuencia de una baja PA, hipovolemia o disminución de sodio, las células de la mácula densa detectan una reducción en la concentración de iones cloruro. Esta señal estimula a las células granulares a liberar renina (Chalmers, 2019). La renina convierte el angiotensinógeno, sintetizado por el hígado, en angiotensina I (Ang I). Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (producida por células endoteliales) transforma la Ang I en Ang II, el principal efector del sistema. La Ang II ejerce sus efectos principalmente a través de dos receptores: AT1R y AT2R. La activación de AT1R promueve vasoconstricción, liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal (lo que incrementa la reabsorción de sodio y agua), activación del sistema nervioso

simpático, inflamación, estrés oxidativo y fibrosis. En cambio, la estimulación de AT2R está asociada con efectos antifibróticos, antiinflamatorios y vasodilatadores, aunque su expresión suele ser baja en condiciones patológicas (Figura 3).

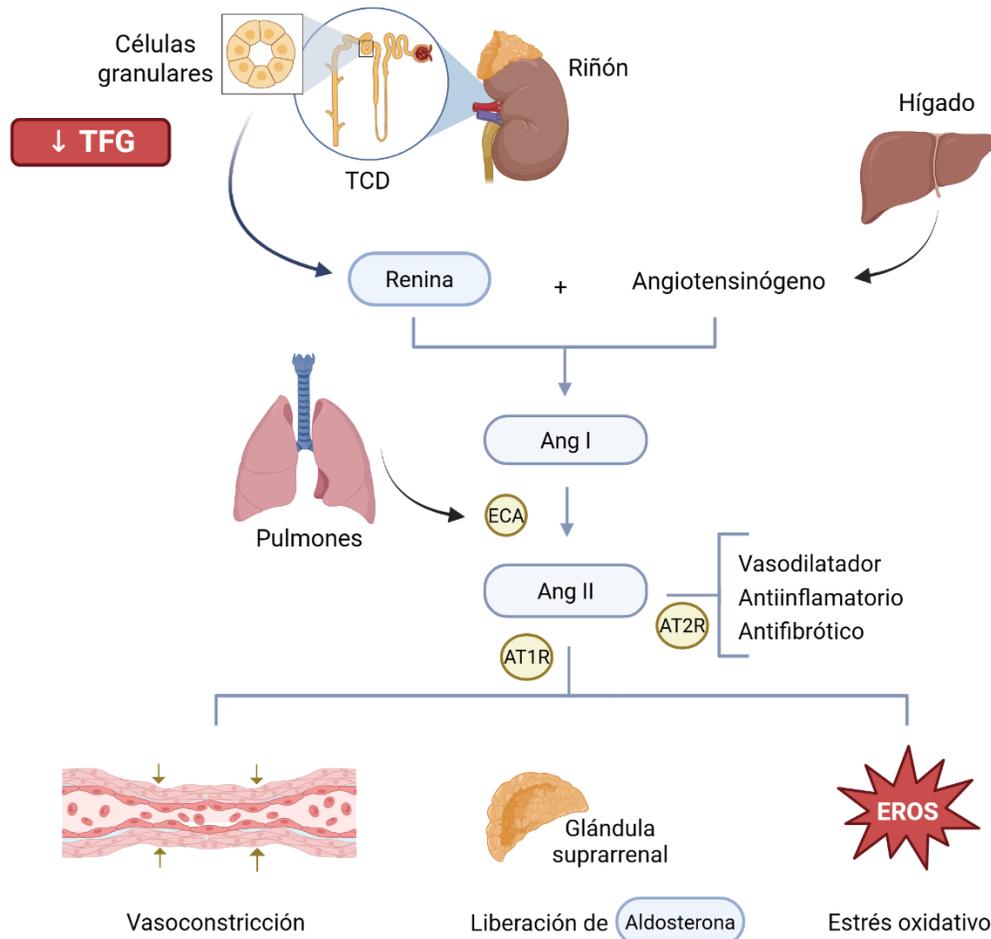


Figura 3. Diagrama de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) cuando se detecta una baja en el estimado de la tasa de filtración glomerular (eTFG). Imagen creada con <https://app.biorender.com/>. Abreviaturas: Túbulo contorneado distal, TCD; Ang I, Angiotensina I, Ang I; Angiotensina II, Ang II; Enzima convertidora de angiotensina, ECA; Receptor de Angiotensina 1, AT1R; Receptor de Angiotensina 2, AT2R; Especies reactivas de oxígeno, EROS.

En este contexto, los mecanismos por los cuales el aumento de los niveles de Ang II y aldosterona conducen a la fibrosis son multifactoriales y probablemente involucran la

estimulación de fibroblastos, la generación de EROS, la inflamación y la regulación positiva de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), citocinas como el TGF- β y el TNF- α , y la regulación positiva de moléculas como el inhibidor activador del plasminógeno-1. En última instancia, estos cambios conducen a un aumento de la expresión y síntesis de genes de colágeno, así como a una disminución de la fibrinólisis (Ames et al., 2019).

Centrándonos, en el estrés oxidativo, inducido por EROS, provoca inflamación sistémica y daño en células renales clave como los podocitos, las células mesangiales y las células endoteliales, afectando la barrera de filtración glomerular y favoreciendo la aparición de proteinuria y fibrosis tubulointersticial. El estrés oxidativo provoca la activación de la proteína quinasa C (PKC), la cual, eleva los niveles de Ang II, participando activamente en la respuesta inflamatoria crónica al inducir la expresión y síntesis de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento como el TGF- β , lo que potencia la fibrosis y la reestructuración de la MEC (Dwivedi & Sikarwar, 2025).

La reestructuración de la MEC representa un mecanismo clave en la respuesta del riñón al daño persistente inducido por procesos inflamatorios crónicos. Durante estos eventos, los componentes de la matriz no solo actúan como soporte estructural, sino que también regulan importantes vías de señalización celular que determinan el destino de las células lesionadas (Sobreiro-Almeida et al., 2021). En condiciones fisiológicas, estas células son reemplazadas por nuevas células funcionales que restauran la arquitectura y función del tejido renal.

Sin embargo, cuando este equilibrio entre síntesis y degradación de la MEC se altera, ya sea por una producción excesiva de proteínas de matriz o por una degradación insuficiente, se favorece una remodelación anormal que interfiere con la regeneración tisular y contribuye a la progresión del daño renal. Como consecuencia, se desarrollan fibrosis intersticial y esclerosis glomerular, las cuales conllevan la pérdida irreversible de nefronas funcionales.

2.2. Matriz extracelular (MEC)

La MEC es una malla compleja formada principalmente por proteínas y carbohidratos; es un tejido activo, donde se producen constantemente las síntesis *de novo* de los componentes estructurales. En cada órgano, la composición de la MEC es diferente: incluye una variedad de componentes fibrilares, como colágenos, fibronectina y elastina, así como moléculas no fibrilares: proteoglicanos, hialurónico, glicoproteínas y algunas proteínas (Tush et al., 2019). En condiciones normales, durante la cicatrización de heridas, la activación de los fibroblastos es transitoria; una vez que la MEC provisional es degradada y reemplazada, estas células regresan a un estado de quiescencia o sufren apoptosis. Sin embargo, en la fibrosis, la lesión renal prolongada impide dicha resolución, lo que resulta en una población celular que continúa depositando proteínas de la MEC de manera excesiva (Oka & Komuro, 2012; Topete-Reyes, 2015).

Asimismo, la vía de señalización del TGF- β , particularmente a través de las proteínas Smad, desempeña un papel crucial en la síntesis de la MEC en el contexto de la fibrosis renal. El TGF- β es conocido como un mediador profibrótico clave en las enfermedades fibróticas. Se han identificado tres isoformas de TGF- β en mamíferos, denominadas TGF- β 1, 2 y 3, de las cuales TGF- β 1 es la isoforma más abundante y puede ser producida por todos los tipos de células residentes renales (Meng et al., 2015). Los fibroblastos activados y los miofibroblastos representan una población celular importante que se expresa y responde al TGF- β 1, lo que es coherente con la noción de una respuesta que se perpetúa a sí misma ante la lesión crónica e inflamatoria renal.

2.2.1. Señalización del TGF- β – Vía canónica

Después de que se induce la síntesis por moléculas proinflamatorias, TGF- β 1 se libera en asociación con LAP (péptido asociado a la latencia) como una forma latente de TGF- β 1 que se une covalentemente a LTBP (proteína latente de unión a TGF- β) que permite que su deposición se localice dentro de la MEC en las proximidades de las células que expresan TGF- β 1. En consecuencia, la MEC en lesiones fibróticas, es un

depósito importante de TGF- β 1 latente que se encuentra disponible para su activación. El TGF- β activo se une a T β RII (receptor TGF- β de tipo II), una quinasa transmembrana activa que recluta a T β RI (receptor TGF- β de tipo I), que en conjunto fosforilan serina, treonina y tirosina. La unión de TGF- β a estos complejos activa Smad2 y Smad3 a través de la fosforilación de serina C-terminal por las quinasas del T β RI (Budi et al., 2021; Meng et al., 2015).

Estos Smads efectores, en combinación con Smad4, se translocan al núcleo, donde se combinan con factores de transcripción específicos de secuencia de ADN y correguladores en secuencias de genes reguladores, y por lo tanto activan o reprimen la transcripción de genes objetivo en respuesta a TGF- β (Budi et al., 2021; Meng et al., 2015).

2.2.2 Señalización del TGF- β - Vía no canónica

El TGF- β también activa vías independientes de Smad, como las quinasas MAPK (p38, JNK, ERK), Akt-mTOR y la producción de EROS, todas operando en paralelo para modular la síntesis de MEC y otras respuestas celulares.

En el contexto de la fibrosis, la activación de MAPK induce la fosforilación de factores de transcripción como c-Jun, c-Fos y ATF-2, que forman el complejo AP-1, responsable de regular la expresión de genes profibróticos, como los colágenos (*COL1A1* y *COL1A3*), fibronectina (*FN1*) y metaloproteinasas. Simultáneamente, la activación de Akt-mTOR favorece la proliferación celular, la síntesis de proteínas de la MEC y la resistencia a la apoptosis en fibroblastos y miofibroblastos. A su vez, el TGF- β estimula la producción de EROS, lo que refuerza la activación de p38 y JNK, generando un ciclo de daño tisular persistente (Biernacka et al., 2011; Meng et al., 2015; Topete-Reyes, 2015).

Todos los factores implicados en la síntesis y degradación de la MEC representan objetivos clave para la prevención y el tratamiento de la fibrosis. Diversas vías de señalización intracelular, como las reguladas por proteínas quinasas del tipo MAPK y JNK, han sido ampliamente estudiadas en contextos patológicos, dado su papel en la

activación de respuestas inflamatorias y profibróticas (Biernacka et al., 2011; Meng et al., 2015) . Por lo que, la comunicación intercelular juega un papel importante en la regulación de estos mecanismos, este proceso no solo ocurre mediante señales solubles como citocinas o quimiocinas, sino también a través de vesículas extracelulares, especialmente exosomas, que permiten un intercambio complejo de información entre diferentes tipos celulares del riñón.

2.3. Exosomas

Los exosomas son un tipo de vesículas extracelulares (VE), que suelen tener un tamaño de entre 30 y 150 nm, son liberadas por casi todos los tipos de células y desempeñan un papel crucial en la comunicación intercelular mediante la transferencia de proteínas, lípidos, ARN y ADN (Gurunathan et al., 2021; Urbanelli et al., 2013).

La biogénesis de los exosomas comienza con la formación de vesículas intraluminales (ILV) dentro de cuerpos multivesiculares (MVB). A continuación, estos MVB se fusionan con la membrana plasmática, liberando los ILV como exosomas en el espacio extracelular (Hade et al., 2021). Los exosomas tienen tres destinos posibles una vez que ingresan a las células receptoras: 1) la mayoría de los ILV se fusionan con la membrana del endosoma, liberan sus cargas en el citoplasma y realizan sus funciones; 2) algunos se fusionan con los lisosomas y se degradan; y 3) algunos se liberan en el entorno extracelular a través de la exocitosis, lo que puede explicar por qué los exosomas se eliminan rápidamente en los tejidos dañados (Tush et al., 2019).

Se les han atribuido dos funciones principales: su capacidad para transportar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos entre células y órganos, así como su potencial para actuar como comunicadores intercelulares naturales en procesos biológicos normales y en patologías (Aheget et al., 2020). Dado su papel en la comunicación intercelular y la regulación de procesos patológicos, los exosomas han despertado gran interés entre la comunidad científica. Una de sus principales ventajas es su presencia en diversos biofluidos como sangre, suero, saliva, leche materna, lágrimas y orina, convirtiéndolos en potenciales biomarcadores no invasivos para el diagnóstico e inclusive tratamiento de enfermedades.

En el contexto renal, los exosomas pueden ser liberados por distintos tipos de células renales, incluyendo células endoteliales glomerulares (GEC), células mesangiales (MC), podocitos y células epiteliales tubulares (TEC). Estas VE transportan biomoléculas que reflejan el estado fisiológico y patológico del entorno renal, participando activamente en procesos clave como la fibrosis, la inflamación y la apoptosis (H. Cao et al., 2025).

Gonzales et al., (2009) realizaron un análisis proteómico y fosfoproteómico de exosomas urinarios, identificando una gran cantidad de proteínas integrales de membrana relacionadas con el transporte de solutos y agua a lo largo de diferentes segmentos del túbulo renal, incluyendo el túbulo contorneado proximal, distal y el túbulo colector. Asimismo, Pisitkun et al., (2012) llevaron a cabo un análisis LC-MS/MS del proteoma exosomal urinario, donde el 92% de las proteínas identificadas fueron clasificadas como intrínsecas, confirmando su origen exosomal y su procedencia renal. Estos hallazgos respaldan el potencial de los exosomas urinarios como herramienta para el diagnóstico de padecimientos renales además los hace mucho más específicos que los marcadores convencionales evaluados en suero o plasma.

Dentro del contexto clínico, Y. Cao et al., (2022) evaluaron perfiles de circRNAs en exosomas urinarios en pacientes con fibrosis renal, identificando a *hsa_circ_0036649* como un marcador predictivo con valor diagnóstico para esta condición. Por su parte, Gauthier et al., (2020) evaluaron el perfil de expresión de exosomas urinarios de pacientes con fibrosis quística (FQ), ya que la prevalencia de ERC es mayor en pacientes con esta condición. Este estudio representó la primera caracterización proteómica de exosomas urinarios en pacientes con FQ, revelando diferencias claras entre los perfiles proteicos de estos pacientes y los controles sanos, abriendo nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

Los componentes exosomales son diversos y capaces de transportar una variedad de proteínas (por ejemplo, proteínas Alix, TSG101, proteínas de choque térmico y proteínas del citoesqueleto), lípidos y moléculas de carga como ácidos nucleicos,

incluidos ADN, ARNm, siRNA, ARN circular, ARNr, ARN largo no codificante y microARNs (miRs) (Liang et al., 2023).

2.4. microARNs

Los microARNs (miRs) son pequeñas moléculas de ARN no codificante que desempeñan un papel crucial en la regulación génica postranscripcional. Su mecanismo de acción se basa en la unión a la región 3' no traducida (UTR) de los ARN mensajeros (ARNm) diana, conduciendo a la degradación del ARNm o a la represión de la traducción (González-Peña et al., 2018; Saritaş et al., 2024). Su biogénesis implica múltiples pasos, comenzando con la transcripción del miR primario (pri-miR) por la ARN polimerasa II. El pri-miR es procesado por el complejo del microprocesador, formado por Drosha y DGCR8, para generar estructuras de horquilla precursoras de miR (pre-miRNA). A continuación, el pre-miR se exporta al citoplasma y Dicer lo procesa para formar un dúplex de miR maduro (González-Peña et al., 2018; Saritaş et al., 2024). Uno de los fragmentos del dúplex se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), dirigiéndolo a ARNm complementarios y reprimiendo su traducción a través de la escisión o degradación del ARNm (Gaál, 2024).

Esta capacidad de inhibir la traducción de múltiples genes les otorga una participación clave en la modulación de diversos procesos celulares, uno de los más relevantes en el contexto de ERC, es la homeostasis de MEC.

La composición, organización y disponibilidad de los componentes de la MEC son determinantes en el desarrollo de ERC, ya que su alteración promueve el ambiente fibrótico. Se han identificado múltiples miRs involucrados en el control de la expresión de los genes relacionados con la síntesis de proteínas que forman la MEC como el colágeno, la elastina y la fibronectina (Tabla 3).

Tabla 3. miRs reguladores de la MEC: genes diana, proteínas y funciones.

miRs	Gen blanco	Proteína	Función
------	------------	----------	---------

miR-29b, miR-203, miR-145, miR-185-p	<i>COL1A1</i>	Colágeno I	Soporte estructural, resistencia a la tracción
miR-29, miR-203, miR-338-3p, miR-128-3p	<i>COL3A1</i>	Colágeno III	Integridad estructural, piel y tejidos vasculares
miR-29b, miR-200c	<i>COL5A2</i>	Colágeno V	Formación de fibrillas, reparación de tejidos
miR-29, miR-145	<i>ELN</i>	Elastina	Elasticidad de los tejidos, flexibilidad
miR-146a, miR-328, miR-512-3p, miR-491, miR-671	<i>FN1</i>	Fibronectina	Adhesión celular, migración, cicatrización de heridas

Entre todos ellos, la familia miR-29 ha destacado de forma significativa debido a que se ha demostrado su gran capacidad para regular negativamente una amplia variedad de genes asociados a la producción de MEC.

2.5. Familia miR-29

La familia miR-29, compuesta por miR-29a, miR-29b y miR-29c, ha sido identificada como un regulador clave de la expresión génica en procesos como la fibrosis, el cáncer y la modulación de la respuesta inmune (Horita et al., 2021; Y. Wang et al., 2013). En el presente trabajo, se hará especial énfasis en su papel dentro del proceso fibrótico, dado que su desregulación constituye un factor determinante en la progresión de la ERC.

Cada uno de los miembros de la familia miR-29 regula la expresión de genes involucrados en la formación fisiológica y patológica de la MEC, incluyendo aquellos

que codifican colágenos (*COL1A1*, *COL3A1*, *COL4A2*), la laminina, la fibrilina y la elastina. Esta familia es única en el sentido de que se dirige a 20 especies de ARNm de colágeno, sin que se haya informado de ningún otro miR dirigido a más de 11 transcritos de colágeno, lo que sugiere que es un "regulador maestro" de la fibrosis (M. Wang et al., 2023). En modelos animales con daño renal, se ha demostrado una relación inversa entre los niveles de TGF- β y miR-29, donde la sobreexpresión de miR-29 reduce la actividad de TGF- β y retrasa el desarrollo de fibrosis, mientras que su inhibición incrementa significativamente la expresión de colágeno y acelera el proceso fibrótico (Qin et al., 2011).

En este contexto, Donderski et al., (2022) estudiaron a pacientes con ERC en estadios 1-4 en comparación con controles sanos. El estudio incluyó un análisis molecular de orina y suero empleando el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) para identificar miRs profibrogénicos. Reportaron un aumento de la expresión relativa de *has-miR-29-5p* en orina de pacientes con ERC y, por el contrario, a nivel de expresión sérica se observó una disminución de los niveles de este mismo miR (*has-miR-29a-5p*). Lo anterior sugiere que, una vez que existe un daño en el riñón los niveles de *has-miR-29-5p* disminuyen. Por lo tanto, niveles elevados en la expresión del miR-29 pueden emplearse como indicadores para predecir el daño antes de que la enfermedad renal sea irreversible.

Del mismo modo, Xing et al., (2014) llevaron a cabo un estudio donde evaluaron la expresión del miR-29 en pacientes con nefropatía por IgA (IgAN por sus siglas en inglés). La IgAN es una enfermedad autoinmunitaria que ocurre cuando se deposita una acumulación de anticuerpos en los riñones, lo que causa inflamación y daño renal. La acumulación de inmunoglobulina A (IgA) y otros anticuerpos daña a los glomérulos, lo que hace que los riñones filtren sangre y proteínas a la orina, el daño también puede provocar la cicatrización (aumento en la producción de MEC) de las nefronas (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2022).

En un estudio realizado por Hu et al., (2018) demostraron que la exposición de células epiteliales renales a Ang II, una hormona clave en la HAS, induce la transición epitelio-

mesenquimal (TEM) y activa esta vía, favoreciendo procesos proinflamatorios y profibróticos. Sin embargo, la sobreexpresión de miR-29 revierte estos efectos al suprimir directamente la vía PI3K.

En modelos de enfermedad renal diabética también se ha observado que el miR-29a ejerce efectos protectores, al preservar la integridad de los podocitos —células clave en el glomérulo renal— y reducir tanto la inflamación como la fibrosis glomerular 50. Por el contrario, la inhibición de miR-29b en estas células favorece la disfunción mitocondrial y el daño estructural, agravando el deterioro renal (J. Liu et al., 2024). J. Huang et al., 2025 evaluaron un tratamiento para la fibrosis renal con exosomas derivados de células mesenquimales y el miR-29a-3p, el estudio mostró que la sobreexpresión de este miR proporciona una mayor protección al daño fibrótico.

Estos hallazgos refuerzan el papel de la familia miR-29 como moduladora de la fibrosis renal y justifican su estudio como potencial biomarcador diagnóstico y terapéutico en enfermedades como la HAS y la ERC.

3. JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado, la hipertensión arterial sistémica (HAS) está estrechamente vinculada con el daño renovascular, principalmente a través de la acción de la angiotensina II, una molécula con efectos proinflamatorios y profibróticos a nivel renal. Su activación favorece la proliferación celular y el incremento en la síntesis de matriz extracelular (MEC), lo que contribuye al desarrollo de fibrosis renal, un proceso central en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

Tanto la HAS como la ERC son patologías altamente prevalentes en la población mexicana y, debido a su progresión lenta y asintomática, con frecuencia son detectadas en etapas avanzadas. Esta detección tardía reduce las posibilidades terapéuticas disponibles y representa una carga económica significativa tanto para los pacientes como para el sistema de salud. Ante este panorama, se vuelve urgente implementar modelos clínicos predictivos capaces de identificar de forma temprana el daño renal en pacientes hipertensos, con el fin de facilitar intervenciones oportunas que eviten la progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal.

El diagnóstico actual de daño renal se basa en los niveles séricos de creatinina para el cálculo de la eTFG y la relación albúmina/creatinina en la orina. Sin embargo, según las guías clínicas del IMSS para el diagnóstico y prevención de ERC (2019), existen evidencias de que la creatinina sérica no es un marcador sensible al daño renal agudo ni al daño renal crónico a menos de que exista una disfunción renal avanzada.

Por tanto, existe la necesidad de identificar biomarcadores más sensibles y específicos que permitan una detección temprana del daño renal. En este contexto, el microRNA-29 (miR-29) exosomal se perfila como una herramienta prometedora. Su detección no invasiva y su potencial valor diagnóstico lo posicionan como un candidato ideal para complementar los parámetros clínicos tradicionales. La integración de la expresión del miR-29 con indicadores como la eTFG y la albuminuria podría contribuir al desarrollo de un modelo predictivo más robusto, que permita un diagnóstico más temprano y un mejor pronóstico en pacientes con HAS y riesgo de progresión hacia ERC.

4. HIPÓTESIS

Los niveles de expresión del microARN-29a en los pacientes hipertensos con daño renal se encontrarán aumentados en comparación con los sujetos que no presentan daño renal.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar los niveles de expresión del microARN-29a en exosomas urinarios de pacientes hipertensos con y sin daño renal y compararlos con los sujetos clínicamente sanos.

5.2. Objetivos particulares

1. Determinación de datos clínicos de función renal.
2. Optimizar y realizar las técnicas de aislamiento de exosomas de sujetos clínicamente sanos, hipertensos e hipertensos con enfermedad renal.
3. Determinación de los niveles de expresión del miR-29 por PCR en tiempo real.

5.3. Objetivo secundario

Realizar asociaciones de los parámetros clínicos y los niveles de expresión del miR-29a utilizando un análisis de correlación.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Participantes

El presente proyecto es un estudio de tipo piloto. Se reclutaron 44 sujetos con rango de edad de 30 - 90 años que acudieron a consulta al Hospital Central “*Dr. Ignacio Morones Prieto*”. Los participantes se integraron en 3 grupos:

- CS: Sujetos clínicamente sanos, 12 sujetos aparentemente sanos (normotensos y con función renal normal),

- HAS: Sujetos hipertensos, 20 sujetos con diagnóstico de hipertensión y función renal normal (normoalbuminuria y un eTFG mayor o igual a 60 mL/min/1.73m²), y
- HAS +DR: Sujetos con hipertensión y daño renal, 12 sujetos con diagnóstico de hipertensión y daño renal (microalbuminuria y un eTFG mayor o igual a 45 mL/min/1.73m²).

Los criterios de selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Criterios de Inclusión: Pacientes que cuenten con diagnóstico clínico de enfermedad renal crónica por médico nefrólogo, mayores de 18 años, sexo indistinto, firma de consentimiento informado y que cuenten con diagnóstico previo de hipertensión arterial.
- Exclusión: Presencia de otras enfermedades crónico-degenerativas, infecciones urinarias, enfermedades neoplásicas, enfermedad infecciosa crónica y embarazo.
- Eliminación: Estatus y/o calidad de la muestra, abandono del protocolo.

Tabla 4. Cuadro de variables en el estudio.

Dependiente				
Variable	Definición Operacional	Valores Posibles	Unidades	Tipo de variable
Niveles de expresión del microARN-29	Probable marcador de daño renal	0 a infinito	Unidades relativas de expresión	Cuantitativa
Independiente				
Presión arterial sistólica	Presión máxima ejercida por la sangre sobre las arterias	Mayor o igual a 100	mmHg	Cuantitativa

	durante la contracción del corazón.			
Presión arterial diastólica	Presión máxima ejercida por la sangre sobre las arterias durante la relajación del corazón.	Mayor o igual a 70	mmHg	Cuantitativa
Estimado de la tasa de filtración glomerular	Estimación del volumen de filtrado glomerular por minuto, calculado con la fórmula CKD-EPI a partir de creatinina sérica, edad, sexo y etnia.	Mayor o igual a 45	mL/min/1.73m ²	Cuantitativa
Albuminuria	Determinación de la presencia de albúmina en orina.	1- Normoalbuminuria <30 2- Microalbuminuria 30-300	mg/g	Cualitativa ordinal
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición Operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable

Edad	Edad del individuo al momento de incluirse en el estudio	30 - 90	años	Cuantitativa continua
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	> 1	años	Cuantitativa discreta
Sexo	Individuos que se identifican biológicamente como Hombres	No = 2 Sí = 1	NA	Categórica dicotómica
Índice de Masa Corporal (IMC)	Normal: IMC entre 18.5 y 24.9 Sobrepeso: IMC entre 25 y 29.9. Obesidad tipo I: IMC entre 30 y 34.9. Obesidad tipo II: IMC entre 35 y 39.9. Obesidad tipo III: IMC igual o mayor a 40.	Normal = 1 Sobrepeso = 2 Obesidad Tipo I = 3 Obesidad Tipo II = 4 Obesidad Tipo III = 5	kg/m ²	Categórica

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia.

6.2. Colecta de datos clínicos y antropométricos

6.2.1. Toma de presión arterial y antropometría

La toma de presión arterial se llevó a cabo por el profesional de salud del hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con un baumanómetro, así como las medidas antropométricas de peso y altura con el objetivo de calcular el índice de masa corporal de los participantes. La media de la presión arterial (MAP) se calculó mediante la fórmula $PS + 2(PD) / 3$, donde presión sistólica (PS) y presión diastólica (PD).

6.3. Toma de muestras biológicas

6.3.1. Toma de muestra sanguínea

Esta muestra fue recolectada en un tubo rojo sin anticoagulante para posteriormente centrifugarla a 4000 rpm durante 15 minutos. Una vez centrifugadas, las muestras se refirieron a un laboratorio de análisis clínicos para determinar la creatinina y poder realizar el cálculo del eTFG por medio de la fórmula CKD-EPI aprobada por las guías de la National Kidney Foundation.

6.3.2. Toma de muestra de orina

A los participantes se les proporcionó un frasco estéril para la recolección de la orina por la técnica de chorro medio. Con esta muestra se obtuvieron los datos de albuminuria y posteriormente se transportó a 4°C a la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología (CIACyT) de la UASLP donde se almacenó a -80 °C hasta los siguientes análisis.

6.4. Aislamiento y caracterización de los exosomas

Los exosomas se aislaron del sobrenadante obtenido de la orina siguiendo las instrucciones del reactivo Total Exosome Isolation from urine (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific). Los pellets obtenidos se resuspendieron en 50 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se almacenaron a -80 °C para su posterior análisis.

6.5. Caracterización de exosomas

La forma y el tamaño de los exosomas fueron analizados mediante Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). Los pellets de exosomas fueron fijados en

paraformaldehído al 4% y examinados en un microscopio FEI Dual Beam Helios G4 CK (columna de electrones, columna de iones, Thermo Fisher Scientific).

6.5. Extracción de ARN

Después del aislamiento de los exosomas, se procedió a realizar la extracción de ARN total utilizando el método TRIzol/cloroformo (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific).

El procedimiento además incluyó un paso de centrifugación y, uno de incubación con isopropanol para posteriormente dejar secar el pellet. Finalmente, el ARN precipitado se resuspendió en 20 μ L de agua tratada con DEPC con el objetivo de inactivar las ARNasas. El ARN extraído se cuantificó mediante espectrofotometría en un NanoDrop OneC UV-Vis (ThermoScientific®). Se cuantificó la concentración de ARN en un NanoDrop (ThermoScientific).

6.6. Expresión de miR-29a

Se llevó a cabo la síntesis de ADN complementario (ADNc) utilizando el kit TaqMan MicroRNA Reverse Transcription (Thermo Fisher). Las condiciones de reacción para la síntesis de ADNc se describen de la siguiente manera: la mezcla se incubó a 16°C por 30 mins, 42°C por 30 mins, 85°C por 5 mins y, por último, dejando la reacción a 4°C según indicaban las instrucciones del fabricante.

La expresión relativa de miR-29a se cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), empleando el kit TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher) y utilizando como primer *hsa-miR-29a*, en un sistema QuantStudio 1 Real-Time PCR (Applied Biosystems), donde las condiciones de reacción fueron las siguientes: 95°C por 10 min, seguido de 45 ciclos a 95°C durante 15seg y 60°C durante 30 seg. En cada experimento se incluyeron controles sin primer (NTCs) y la expresión se normalizó utilizando U6 como control endógeno. El cálculo de la expresión normalizada se realizó mediante la fórmula $2^{\Delta miRNA} / 2^{\Delta U6}$.

6.7. Manejo y eliminación de las muestras biológicas

Una vez finalizados los análisis correspondientes, todas las muestras biológicas recolectadas fueron desechadas conforme a los protocolos establecidos en las Normas Oficiales Mexicanas para el manejo de Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (RPBI), garantizando así el cumplimiento de las normas de bioseguridad y la protección de la salud pública.

6.8. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para obtener media y desviación estándar. Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov- Smirnov y, para determinar la significancia de las variables antropométricas y clínicas, se utilizaron las pruebas de ANOVA de una vía y *post hoc* de Tukey para datos paramétricos y Kruskal Wallis y análisis *post hoc* de Dunn's para datos no paramétricos utilizando como un valor estadísticamente significativo $p < 0.05$. Por último, se llevó a cabo el análisis de correlación de Pearson entre las variables clínicas y los niveles de expresión del miR-29a utilizando el software GraphPad Prism 6.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un problema creciente de salud pública a nivel mundial. En México, las proyecciones indican que para el año 2040 será la quinta causa de mortalidad más frecuente y, aunque los biomarcadores convencionales, como la albuminuria y el eTFG, son fundamentales para el diagnóstico y seguimiento de la ERC, su sensibilidad en etapas tempranas (G1, G2, A1) es limitada. Como consecuencia, muchos pacientes con factores de riesgo como la hipertensión arterial ya presentan un daño renal avanzado al momento del diagnóstico (etapas G3, G4, G5, A2).

Ante esta limitación, surge la necesidad de identificar nuevos biomarcadores que, en conjunto con los métodos tradicionales, permitan una detección más temprana y precisa del daño renal. En este contexto, el presente estudio propuso el uso de un biomarcador no invasivo obtenido a partir de exosomas aislados de muestras de orina.

Estas nanovesículas, liberadas por células renales, presentan la ventaja de poseer estabilidad y su contenido molecular refleja el estado fisiopatológico del órgano de estudio, en este caso, del riñón. En este proyecto, se analizó la expresión del miR-29a, una molécula clave en la regulación de procesos fibróticos, con el objetivo de explorar su posible asociación con el desarrollo de fibrosis renal, que es la etapa terminal de la ERC.

Los resultados obtenidos abren nuevas perspectivas para investigaciones posteriores dirigidas a validar el miR-29a exosomal urinario como un posible biomarcador temprano y no invasivo de daño renal. Esto incluye su evaluación en cohortes más amplias y heterogéneas, así como la exploración de su valor pronóstico y su potencial utilidad en conjunto con otros marcadores moleculares asociados a procesos de fibrosis e inflamación renal.

8. CONCLUSIONES

El miR-29a ha mostrado un papel regulador de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al daño renal como la fibrosis renal, dado el papel regulador que desempeña la familia miR-29 sobre genes clave de la matriz extracelular. Los resultados de este estudio piloto respaldan el potencial del miR-29a exosomal urinario como un posible biomarcador no invasivo para la detección temprana de daño renal probablemente asociado a fibrosis.

Este trabajo aporta una primera aproximación al perfil de miRs exosomales urinarios, y pone de manifiesto la relevancia de continuar con estudios que incluyan un análisis más profundo de factores clínicos, y evaluaciones funcionales que permitan comprender mejor el potencial diagnóstico del miR-29a y su familia en la enfermedad renal de origen hipertensivo.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Agudelo-Botero, M., Valdez-Ortiz, R., Giraldo-Rodríguez, L., González-Robledo, M. C., Mino-León, D., Rosales-Herrera, M. F., Cahuana-Hurtado, L., Rojas-Russell, M. E., & Dávila-Cervantes, C. A. (2020). Overview of the burden of chronic kidney disease in Mexico: secondary data analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*, *10*(3), e035285. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035285>
- Aheget, H., Tristán-Manzano, M., Mazini, L., Cortijo-Gutierrez, M., Galindo-Moreno, P., Herrera, C., Martin, F., Marchal, J. A., & Benabdellah, K. (2020). Exosome: A New Player in Translational Nanomedicine. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(8), 2380. <https://doi.org/10.3390/jcm9082380>
- American Kidney Foundation. (2021). *Etapas o estadios de la enfermedad renal*.
- Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(2), 363–382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
- Biernacka, A., Dobaczewski, M., & Frangogiannis, N. G. (2011). TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors*, *29*(5), 196–202. <https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714>
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O. M., Afarideh, M., Agarwal, S. K., Agudelo-Botero, M., Ahmadian, E., Al-Aly, Z., Alipour, V., Almasi-Hashiani, A., Al-Raddadi, R. M., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C. L., ... Vos, T. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *395*(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Boffa, J.-J., & Cartery, C. (2015). Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. *Tratado de Medicina*, 1–8.

- Budi, E. H., Schaub, J. R., Decaris, M., Turner, S., & Derynck, R. (2021). TGF- β as a driver of fibrosis: physiological roles and therapeutic opportunities. *The Journal of Pathology*, 254(4), 358–373. <https://doi.org/10.1002/path.5680>
- Campese, V. M., Mitra, N., & Sandee, D. (2006). Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? *Kidney International*, 69(6), 967–973. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000177>
- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., Ramírez-Villalobos, D., Hernández-Prado, B., & Barquera, S. (2021). Epidemiología de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: diagnóstico, control y tendencias. Ensanut 2020. *Salud Pública de México*, 63(6, Nov-Dic), 692–704. <https://doi.org/10.21149/12851>
- Canal, C., Pellicer, R., Facundo, C., Gràcia-García, S., Montañés-Bermúdez, R., Ruiz-García, C., Furlano, M., Silva, I. K. Da, Ballarín, J. A., & Bover, J. (2014). Tablas para la estimación del filtrado glomerular mediante la nueva ecuación CKD-EPI a partir de la concentración de creatinina sérica. *Nefrología (Madrid)*, 34 (2), 223–229.
- Cao, H., Li, Z., Ye, J., Lv, Y., Zhang, C., Liang, T., & Wang, Y. (2025). Emerging roles of exosomes in the diagnosis and treatment of kidney diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1525314>
- Cao, Y., Shi, Y., Yang, Y., Wu, Z., Peng, N., Xiao, J., Dou, F., Xu, J., Pei, W., Fu, C., Chen, P., & Wang, Y. (2022). Urinary exosomes derived circRNAs as biomarkers for chronic renal fibrosis. *Annals of Medicine*, 54(1), 1966–1976. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2098374>
- Chalmers, C. (2019). Applied Anatomy and Physiology and the Renal Disease Process. In *Renal Nursing* (pp. 21–58). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119413172.ch2>
- Chien, H.-Y., Chen, C.-Y., Chiu, Y.-H., Lin, Y.-C., & Li, W.-C. (2016). Differential microRNA Profiles Predict Diabetic Nephropathy Progression in Taiwan.

International Journal of Medical Sciences, 13(6), 457–465.
<https://doi.org/10.7150/ijms.15548>

Comisión Nacional de Derechos Humanos (CNDH). (2010). *Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica*.
<https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR21.pdf>

Dávila-Cervantes, C. A., & Agudelo-Botero, M. (2024). Young-onset chronic kidney disease in Mexico: Secondary analysis of global burden of disease study, 1990–2019. *Preventive Medicine*, 181, 107901.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107901>

De Bhailis, Á. M., & Kalra, P. A. (2022). Hypertension and the kidneys. *British Journal of Hospital Medicine*, 83(5), 1–11. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0440>

Domondon, M., Polina, I., Nikiforova, A. B., Sultanova, R. F., Kruger, C., Vasileva, V. Y., Fomin, M. V., Beeson, G. C., Nieminen, A.-L., Smythe, N., Maldonado, E. N., Stadler, K., & Ilatovskaya, D. V. (2020). Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension. *Frontiers in Physiology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01588>

Donderski, R., Szczepanek, J., Naruszewicz, N., Naruszewicz, R., Tretyn, A., Skoczylas-Makowska, N., Tyloch, J., Odrowąż-Sypniewska, G., & Manitius, J. (2022). Analysis of profibrogenic microRNAs (miRNAs) expression in urine and serum of chronic kidney disease (CKD) stage 1–4 patients and their relationship with proteinuria and kidney function. *International Urology and Nephrology*, 54(4), 937–947. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02928-1>

Dwivedi, S., & Sikarwar, M. S. (2025). Diabetic Nephropathy: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Hormone and Metabolic Research*, 57(01), 7–17. <https://doi.org/10.1055/a-2435-8264>

- Elijovich, F., Laffer, C. L., & Gavras, H. (n.d.). Blood pressure and kidney update: 2016. *Journal of Human Hypertension*, 30(2), 67–71.
- Gaál, Z. (2024). Role of microRNAs in Immune Regulation with Translational and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1942. <https://doi.org/10.3390/ijms25031942>
- Gauthier, S., Pranke, I., Jung, V., Martignetti, L., Stoven, V., Nguyen-Khoa, T., Semeraro, M., Hinzpeter, A., Edelman, A., Guerrero, I. C., & Sermet-Gaudelus, I. (2020). Urinary Exosomes of Patients with Cystic Fibrosis Unravel CFTR-Related Renal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6625. <https://doi.org/10.3390/ijms21186625>
- George, C., Yako, Y. Y., Okpechi, I. G., Matsha, T. E., Kaze Folefack, F. J., & Kengne, A. P. (2018). An African perspective on the genetic risk of chronic kidney disease: a systematic review. *BMC Medical Genetics*, 19(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0702-x>
- Gonzales, P. A., Pisitkun, T., Hoffert, J. D., Tchapyjnikov, D., Star, R. A., Kleta, R., Wang, N. S., & Knepper, M. A. (2009). Large-Scale Proteomics and Phosphoproteomics of Urinary Exosomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(2), 363–379. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040406>
- González-Palomo, A. K., Pérez-Vázquez, F. J., Méndez-Rodríguez, K. B., Ilizaliturri-Hernández, C. A., Cardona-Alvarado, M. I., Flores-Nicasio, M. V., Kornhauser, C., Malacara, J. M., & Figueroa-Vega, N. (2022). Profile of urinary exosomal microRNAs and their contribution to diabetic kidney disease through a predictive classification model. *Nephrology*, 27(6), 484–493. <https://doi.org/10.1111/nep.14039>
- González-Peña, S. M., Campos-Góngora, E., Ávila-Rodríguez, H. G., Ramírez-López, E., Velázquez-Cruz, R., & Jiménez-Salas, Z. (2018). Polimorfismos de los genes JAG1, MEF2C y BDNF asociados con la densidad mineral ósea en mujeres del

norte de México. *Biomédica*, 38(3), 320–328.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.4014>

Gurunathan, S., Kang, M.-H., & Kim, J.-H. (2021). A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 16, 1281–1312.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S291956>

Hade, M. D., Suire, C. N., & Suo, Z. (2021). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. *Cells*, 10(8), 1959.
<https://doi.org/10.3390/cells10081959>

Hong, Z., Jiang, Y., Liu, P., & Zhang, L. (2021). Association of microalbuminuria and adverse outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 53(11), 2311–2319. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02795-w>

Horita, M., Farquharson, C., & Stephen, L. A. (2021). The role of miR-29 family in disease. *Journal of Cellular Biochemistry*, 122(7), 696–715.
<https://doi.org/10.1002/jcb.29896>

Hu, H., Hu, S., Xu, S., Gao, Y., Zeng, F., & Shui, H. (2018). miR-29b regulates Ang II-induced EMT of rat renal tubular epithelial cells via targeting PI3K/AKT signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3579>

Hu, H., Wan, Q., Li, T., Qi, D., Dong, X., Xu, Y., Chen, H., Liu, H., Huang, H., Wei, C., Zhou, W., Jiang, S., Mo, Z., Liao, F., Xu, Q., & He, Y. (2020). Circulating MiR-29a, Possible Use as a Biomarker for Monitoring IgA Nephropathy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*., 14(2), 107–118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32165595>

Huang, C., & Huang, Y.-Q. (2020). The correlation of circulating miR-29b and inflammatory markers with albuminuria in hypertensive patients. *Clinical and*

Experimental Hypertension, 42(8), 743–747.
<https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1790585>

Huang, J., Shi, L., Yang, Y., Zhao, F., Chen, R., Liao, W., Zhu, J., Yang, D., Wu, X., & Han, S. (2025). Mesenchymal cell-derived exosomes and miR-29a-3p mitigate renal fibrosis and vascular rarefaction after renal ischemia reperfusion injury. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04226-4>

Ibrahim, A. A., Soliman, H. M., El-Lebedy, D., Hassan, M., Helmy, N. A., Abdel Hamid, T. A., & Abdelhamid, N. (2019). Expression of exosomal miR-21 and miR-29 in serum of children and adolescents with T1DM and persistent microalbuminuria. *Gene Reports*, 16, 100461. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100461>

IMSS. (2019). *Guía de práctica clínica: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica*. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/335GER.pdf>

Jain, G., & Jaimes, E. A. (2013). Nicotine signaling and progression of chronic kidney disease in smokers. *Biochemical Pharmacology*, 86(8), 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.014>

KDIGO GUIDELINE. (2024). *KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS*. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>

Khan, Z., Pandey, M., & Samartha, R. M. (2016). Role of cytogenetic biomarkers in management of chronic kidney disease patients: A review. *International Journal of Health Science*, 10(4), 577–589. <https://doi.org/10.1097/01.NUMA.0000295542.01051.8b>

Kriegel, A. J., Liu, Y., Fang, Y., Ding, X., & Liang, M. (2012). The miR-29 family: genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury.

Physiological Genomics, 44(4), 237–244.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00141.2011>

- Levstek, T., Mlinšek, T., Holcar, M., Goričar, K., Lenassi, M., Dolžan, V., Vujkovic, B., & Trebušak Podkrajšek, K. (2021). Urinary Extracellular Vesicles and Their miRNA Cargo in Patients with Fabry Nephropathy. *Genes*, 12(7), 1057. <https://doi.org/10.3390/genes12071057>
- Liang, T., Wu, Z., Li, J., Wu, S., Shi, W., & Wang, L. (2023). The emerging double-edged sword role of exosomes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1209115>
- Lin, C.-L., Lee, P.-H., Hsu, Y.-C., Lei, C.-C., Ko, J.-Y., Chuang, P.-C., Huang, Y.-T., Wang, S.-Y., Wu, S.-L., Chen, Y.-S., Chiang, W.-C., Reiser, J., & Wang, F.-S. (2014). MicroRNA-29a Promotion of Nephrin Acetylation Ameliorates Hyperglycemia-Induced Podocyte Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(8), 1698–1709. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050527>
- Liu, J., Xiong, Y., Mo, H., Niu, H., Miao, J., Shen, W., Zhou, S., Wang, X., Li, X., Zhang, Y., Ma, K., & Zhou, L. (2024). MicroRNA-29b Plays a Vital Role in Podocyte Injury and Glomerular Diseases through Inducing Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Biological Sciences*, 20(12), 4654–4673. <https://doi.org/10.7150/ijbs.93506>
- Liu, Q., Wang, M., Xu, T., Liang, W., & Yang, F. (2022). Significance of serum miR-29a in the occurrence and progression of diabetic nephropathy: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(2). <https://doi.org/10.1002/jcla.24210>
- Martínez-Castelao, A., Górriz, J. L., Bover, J., Segura-de la Morena, J., Cebollada, J., Escalada, J., Esmatjes, E., Fácila, L., Gamarra, J., Gràcia, S., Hernández-Moreno, J., Llisterri-Caro, J. L., Mazón, P., Montañés, R., Morales-Olivas, F., Muñoz-Torres, M., de Pablos-Velasco, P., de Santiago, A., Sánchez-Celaya, M., ... Tranche, S. (2014). Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad

- renal crónica. *Atención Primaria*, 46(9), 501–519.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.09.002>
- Meng, X.-M., Tang, P. M.-K., Li, J., & Lan, H. Y. (2015). TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00082>
- Muller, L., Mitsuhashi, M., Simms, P., Gooding, W. E., & Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes regulate expression of immune function-related genes in human T cell subsets. *Scientific Reports*, 6(1), 20254. <https://doi.org/10.1038/srep20254>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2022). *Nefropatía por IgA*. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/nefropatia-iga>
- Nobre, F., Coelho, E. B., Lopes, P. C., & Geleilate, T. J. M. (2013). Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 46(3), 256–272. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v46i3p256-272>
- Norris, K. C., & Nissenson, A. R. (2020). Ethnicity and Chronic Kidney Disease—United States. In *Chronic Renal Disease* (pp. 111–119). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00008-5>
- Oka, T., & Komuro, I. (2012). [Molecular and cellular mechanisms of organ fibrosis]. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 70(9), 1510–1516.
- Pisitkun, T., Gandolfo, M. T., Das, S., Knepper, M. A., & Bagnasco, S. M. (2012). Application of systems biology principles to protein biomarker discovery: Urinary exosomal proteome in renal transplantation. *PROTEOMICS – Clinical Applications*, 6(5–6), 268–278. <https://doi.org/10.1002/prca.201100108>
- Qin, W., Chung, A. C. K., Huang, X. R., Meng, X.-M., Hui, D. S. C., Yu, C.-M., Sung, J. J. Y., & Lan, H. Y. (2011). TGF- β /Smad3 Signaling Promotes Renal Fibrosis by Inhibiting miR-29. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), 1462–1474. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121308>

- Rivas Velasquez, K. M., Hames, E., & Masri, H. (2014). Evaluation and Management of the Older Adult with Chronic Kidney Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 41(4), 857–874. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.006>
- Rodríguez Ramos, J. F., & Herrera Miranda, G. L. (2022). Factores de riesgo relacionados con enfermedad renal crónica. Policlínico Luis A. Turcios Lima, Pinar del Río, 2019. *MediSur*, 20.
- Sarıtaş, S., Kalkan, A. E., Yılmaz, K., Gurdal, S., Göksan, T., Witkowska, A. M., Lombardo, M., & Karav, S. (2024). Biological and Nutritional Applications of Microalgae. *Nutrients*, 17(1), 93. <https://doi.org/10.3390/nu17010093>
- Schnaper, H. W. (2016). Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children. In *Pediatric Nephrology* (pp. 2171–2206). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_58
- Siddiqui, K., George, T. P., Joy, S. S., & Alfadda, A. A. (2022). Risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients with longer duration of diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079725>
- Silva Junior, G. B. da, Bentes, A. C. S. N., Daher, E. D. F., & Matos, S. M. A. de. (2017). Obesity and kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 39(1). <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170011>
- Sobreiro-Almeida, R., Quinteira, R., & Neves, N. M. (2021). Renal Regeneration: The Role of Extracellular Matrix and Current ECM-Based Tissue Engineered Strategies. *Advanced Healthcare Materials*, 10(14). <https://doi.org/10.1002/adhm.202100160>
- Soderland, P., Lovekar, S., Weiner, D. E., Brooks, D. R., & Kaufman, J. S. (2010). Chronic Kidney Disease Associated With Environmental Toxins and Exposures. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(3), 254–264. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.011>

- Solé, C., Cortés-Hernández, J., Felip, M. L., Vidal, M., & Ordi-Ros, J. (2015). miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(9), 1488–1496. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv128>
- Solé, C., Moliné, T., Vidal, M., Ordi-Ros, J., & Cortés-Hernández, J. (2019). An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells*, 8(8), 773. <https://doi.org/10.3390/cells8080773>
- Suckling, R. J., & Swift, P. A. (2015). The health impacts of dietary sodium and a low-salt diet. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 15(6), 585–588.
- Topete-Reyes, J. F. (2015). TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica. *Revista Médica MD*, 5(3), 104–110.
- Tush, E. V., Eliseeva, T. I., Khaletskaya, O. V., Krasilnikova, S. V., Ovsyannikov, D. Yu., Potemina, T. E., & Ignatov, S. K. (2019). Extracellular Matrix Markers and Methods for Their Study (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicines*, 11(2), 133. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>
- Urbanelli, L., Magini, A., Buratta, S., Brozzi, A., Sagini, K., Polchi, A., Tancini, B., & Emiliani, C. (2013). Signaling Pathways in Exosomes Biogenesis, Secretion and Fate. *Genes*, 4(2), 152–170. <https://doi.org/10.3390/genes4020152>
- Wang, M., Huo, Z., He, X., Liu, F., Liang, J., Wu, L., & Yang, D. (2023). The Role of MiR-29 in the Mechanism of Fibrosis. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 23(19), 1846–1858. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230328125031>
- Wang, Y., Zhang, X., Li, H., Yu, J., & Ren, X. (2013). The role of miRNA-29 family in cancer. In *European Journal of Cell Biology* (Vol. 92, Issue 3, pp. 123–128). <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2012.11.004>
- Xing, L.-N., Wang, H., Yin, P.-H., Liu, Y.-J., Chi, Y.-F., Wang, Y.-M., & Peng, W. (2014). Reduced mir-29b-3p expression up-regulate CDK6 and contributes to IgA

nephropathy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(12), 5275–5281.

Zhang, J., Qin, Y., Liu, J., Ding, J., Xu, M., Yang, L., Zheng, Y., Ling, C. K., & Zhang, X. (2025). Effect of miR-29a-3p on renal interstitial fibrosis in diabetic kidney disease through FOXP1-mediated TGF- β 1/Smad3 signaling pathway. *Cytotechnology*, 77(3), 120. <https://doi.org/10.1007/s10616-025-00779-7>