

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN ENFERMERÍA

FACULTAD DE ENFERMERÍA

NOMBRE DEL AUTOR: MARINA COTERILLO RUISANCHEZ

NOMBRE DE LA DIRECTORA: CRISTINA DUARTE OLVIENZA

GRADO EN ENFERMERÍA

AÑO 2025

ÍNDICE

RESUMEN	5
Palabras clave:	5
ABSTRACT	6
Keywords	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos	10
METODOLOGÍA	11
Diseño del Estudio.....	11
Estrategia de Búsqueda	11
Cribado	12
Inclusión.....	12
Identificación	12
CAPÍTULO 1. Definición, estadios, clasificación y criterios KDIGO (CGA)	13
CAPÍTULO 2. Epidemiología y complicaciones asociadas	15
CAPITULO 3: Factores de riesgo	18
Clasificación de los factores de riesgo en ERC	18
Factores de riesgo no modificables	18
Edad y sexo biológico.....	18
Factores genéticos y étnicos.....	19
Historia familiar y predisposición hereditaria.....	19
Factores de riesgo modificables cardiovasculares y metabólicos.....	19
Hipertensión arterial.....	19
Diabetes mellitus	20
Dislipidemia y riesgo cardiovascular	20
Marcadores de daño renal como factores de progresión	20
Proteinuria y albuminuria	20
Alteraciones metabólicas específicas de la ERC	21
Hiperfosfatemia y metabolismoo mineral.....	21
Acidosis metabólica y carga ácida dietética	21
Factores inflamatorios e inmunológicos	21

Interleucina 6 y progresión de ERC.....	21
Factores comportamentales y estilo de vida	22
Exposiciones farmacológicas y ambientales.....	22
Nefrotoxicidad farmacológica	22
Enfermedad renal mesoamericana y factores ambientales.	23
Interacciones entre factores de riesgo	23
Implicaciones clínicas y terapéuticas.	23
CAPÍTULO 4: Criterios para diagnóstico.....	24
CAPITULO 5: Abordaje terapéutico	26
Abordaje conservador y preparación para terapia de reemplazo renal (TRS)	27
Control de comorbilidades y optimización nutricional	29
Actualizaciones acerca del estado inflamatorio y microbioma	31
Conclusiones	33
Referencias	34

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

RESUMEN

En el presente Trabajo Fin de Grado (TFG), se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la Enfermedad Renal Crónica avanzada (ERCA), centrándose en su definición, epidemiología, factores de riesgo, criterios diagnósticos, clasificación y opciones terapéuticas. A través de un protocolo sistemático PRISMA, se analizaron 20 estudios publicados entre 2015 y 2025 incluyendo guías KDIGO, metaanálisis y ensayos clínicos. Se describe el modelo CGA (Causa, Filtrado Glomerular, Albuminuria) para estadificar la ERCA, y se detallan las principales complicaciones cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias y cutáneas (prurito urémico) que incrementan la morbimortalidad y deterioran la calidad de vida. Se identifican factores de riesgo no modificables (edad, genética, antecedentes familiares) y modificables (hipertensión, diabetes, proteinuria, disbiosis intestinal, estilo de vida, nefrotoxicidad farmacológica), subrayando su interacción sinérgica. En el abordaje terapéutico, se contrastan estrategias conservadoras (nutrición individualizada, control de comorbilidades, moduladores del microbioma) con la preparación para terapia de reemplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante), destacando la importancia de la toma de decisiones compartida y los cuidados paliativos. Finalmente, se proponen líneas de acción para optimizar la detección precoz, personalizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ERCA, contribuyendo así a una gestión sanitaria más eficiente y centrada en la persona.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica avanzada, Factores de riesgo renal, Epidemiología, Abordaje terapéutico.

ABSTRACT

In this Final Degree Project (TFG), a comprehensive literature review is carried out on advanced chronic kidney disease (ACKD), focusing on its definition, epidemiology, risk factors, diagnostic criteria, classification, and therapeutic options. Through a systematic PRISMA protocol, 20 studies published between 2015 and 2025 were analyzed, including KDIGO guidelines, meta-analyses, and clinical trials. The CGA (Cause, Glomerular Filtration Rate, Albuminuria) model for staging ACKD is described, and the main cardiovascular, metabolic, inflammatory, and cutaneous (uremic pruritus) complications that increase morbidity and mortality and impair quality of life are detailed. Non-modifiable (age, genetics, family history) and modifiable (hypertension, diabetes, proteinuria, intestinal dysbiosis, lifestyle, pharmacological nephrotoxicity) risk factors are identified, highlighting their synergistic interaction. The therapeutic approach contrasts conservative strategies (individualized nutrition, comorbidity management, microbiome modulators) with preparation for renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis, transplantation), highlighting the importance of shared decision-making and palliative care. Finally, courses of action are proposed to optimize early detection, personalize treatment, and improve the quality of life of patients with ACKD, thus contributing to more efficient and person-centered healthcare management.

Keywords: Advanced chronic kidney disease, Renal risk factors, Epidemiology, Therapeutic approach.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica representa hoy día un desafío de salud pública en todo el mundo debido a su alta incidencia, su notable prevalencia y la considerable carga de enfermedad y mortalidad que conlleva¹. Estudios epidemiológicos recientes indican que alrededor del 10 % de la población adulta padece algún grado de esta patología, situándola como la decimosexta causa principal de años de vida perdidos globalmente^{1,2}. En España, el proyecto EPIRCE, liderado por la Sociedad Española de Nefrología con el respaldo del Ministerio de Sanidad, estimó que el 9,24 % de los adultos presenta enfermedad renal crónica, de los cuales un 6,83 % se encuentra en los estadios 3 a 5; estas cifras se elevan de forma notable en las personas mayores de 64 años³.

A lo largo de las últimas décadas, la carga de la enfermedad renal crónica ha crecido de manera significativa, con variaciones en su prevalencia atribuibles a distintas causas. Se ha documentado un aumento del 29 % de casos asociados a diabetes, del 23 % vinculados a hipertensión, del 5 % originados por glomerulonefritis y del 16 % atribuible a otras etiologías⁴. Gracias a este ascenso, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) escaló en el listado de 310 enfermedades ordenadas según años de vida ajustados por discapacidad, pasando del puesto 30 en 1990 al 20 en 2015, lo que pone de manifiesto su creciente repercusión en la salud pública mundial⁴.

En España, el gasto destinado a esta enfermedad representa alrededor del 2,5 % del total del presupuesto sanitario y supera el 4 % del presupuesto dedicado a la Atención Especializada, evidenciando la carga económica y asistencial que implica³. Por ello, identificar la enfermedad en sus estadios iniciales y aplicar un manejo adecuado no solo beneficia la calidad de vida de los pacientes, sino que también permite un uso más eficiente de los recursos del sistema de salud^{1,2}.

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en personas con ERC, que presentan un riesgo mucho más elevado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras patologías del corazón y los vasos, en comparación con la población sin ERC. Esta interacción se explica por factores clásicos como diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo; y, por factores propios de la ERC, tales como disfunción endotelial, inflamación crónica, estrés oxidativo, sobrecarga de volumen y anemia, que agravan el daño cardiovascular. Entre otras consecuencias frecuentes de la ERC destacan las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, la acidosis metabólica y la anemia, todos los cuales aceleran el declive de la función renal⁵.

Para el diagnóstico en adultos, se considera ERC la presencia de cambios estructurales o funcionales renales persistentes por más de tres meses, con independencia de que la tasa de filtración glomerular (TFG) esté comprometida. Según las directrices KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), los indicadores de lesión renal son: TFG menor de 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de daño; excreción de albúmina superior a 30 mg/día; anomalías en el sedimento urinario; alteraciones electrolíticas derivadas de disfunción tubular; hallazgos histológicos de lesión; o evidencias estructurales en técnicas de imagen. Determinar la persistencia de estas alteraciones es esencial para distinguir la ERC de una insuficiencia renal aguda, dado que sus causas, tratamiento y pronóstico difieren sustancialmente⁵.

La severidad de la ERC se organiza en seis grados (G1–G5) según la TFG estimada, combinados con tres categorías de albuminuria (A1–A3). Cada combinación se asocia a un código de color que facilita la evaluación del riesgo de progresión, la indicación de derivación a nefrología y las recomendaciones terapéuticas basadas en el nivel de disfunción renal y la patología de base. Mientras que en los grados G3–G5 el FG reducido es el criterio principal, en G1 y G2 se exige la presencia de otros marcadores de daño renal para confirmar el diagnóstico⁵.

Entre los parámetros que influyen en la velocidad de empeoramiento de la ERC, la albuminuria es el más potente y modificable. Otros factores que aceleran la pérdida de función incluyen la anemia, las alteraciones del metabolismo mineral —especialmente la hiperfosforemia— y la acidosis metabólica. Esta última, frecuente en la ERC por la disminución de la capacidad renal para excretar ácidos, se asocia con un peor pronóstico y debe ser prevenida y tratada de forma activa⁵. Según estudios recientes, más del 50 % de la población general llegará a tener una TFG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² a lo largo de su vida, lo que resalta la necesidad de estrategias de detección precoz y prevención².

Se considera ERCA a los estadios 4 y 5. En estas fases finales, la función renal está tan deteriorada que el paciente generalmente precisa tratamiento renal sustitutivo (TRS), con el consiguiente aumento de complicaciones y mortalidad. Por ello, la identificación temprana de la ERCA y su abordaje en consultas especializadas de predialisis o ERC avanzada resultan esenciales. Estos servicios multidisciplinares tienen como objetivos retrasar el avance de la enfermedad, manejar las complicaciones y preparar al paciente para escoger de manera informada la modalidad de TRS más adecuada³.

El tratamiento de la ERCA debe ser multidimensional e incluir:

- Una rigurosa vigilancia y control de la presión arterial.
- Un ajuste óptimo de las patologías coexistentes, especialmente la diabetes mellitus.
- La corrección de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo.
- El tratamiento de la anemia.
- La normalización del equilibrio ácido-base para evitar la acidosis metabólica.
- La adopción de estrategias destinadas a minimizar el riesgo de nefotoxicidad^{1,5}.

Además, es esencial articular un seguimiento colaborativo entre Atención Primaria, las distintas especialidades médicas y Nefrología para asegurar una gestión coordinada y de calidad del paciente con ERCA¹. Cuando la enfermedad avanza hasta la insuficiencia renal terminal, se debe preparar al paciente para las alternativas de reemplazo renal —hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante—, y, en determinados casos, valorar un enfoque paliativo para la uremia terminal¹.

Debido a esto, la ERCA supone un desafío importante para todo el sistema sanitario en el mundo, con un incremento de morbimortalidad y costes a nivel asistencial para el sistema. Para abordarlo es necesario un planteamiento global, pluridisciplinar y, con evidencia científica; con el que sea posible llevar a cabo tanto el cribado, como el abordaje de las posibles dificultades durante el proceso o el acondicionamiento necesario para comenzar con el tratamiento renal sustitutivo (TRS) si se precisa.

El propósito de este Trabajo Fin de Grado (TFG) es intentar ayudar a un mejor entendimiento y saber sobre la ERCA por medio de una revisión detallada de la información científica más reciente, con el propósito de incrementar tanto la calidad de la atención a nivel sanitario como la calidad de vida de las personas que se ven afectadas por esta enfermedad.

OBJETIVOS

El campo de estudio propuesto comprende elementos de la clínica, así como elementos de gestión de la sanidad, considerando la etiología compleja de la ERCA y la exigencia de abordarlo desde diferentes ámbitos. Además, se mostrará mayor interés en reconocer una planificación que permita retrasar el avance de la enfermedad, la eficacia en el abordaje de las posibles complicaciones y un incremento en la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad.

Este trabajo se encuentra limitado por los recursos literarios disponibles actuales y adecuados sobre el tema a tratar; enfocándose sobre todo en recursos

que han sido publicados como máximo diez años atrás y, que tengan una validez científica dentro del ámbito de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA).

Para llevar a cabo la revisión de la literatura disponible, se ha elaborado una búsqueda sistemática a través de bases de datos científicas como PubMed o Google Scholar. Para realizar esta búsqueda se han empleado ciertas palabras claves como son: "enfermedad renal crónica", "factores de progresión renal", "predialisis", "enfermedad renal crónica avanzada" o; "complicaciones de la ERC", por ejemplo.

Entre la literatura empleada para llevar a cabo la revisión se incluyen tanto artículos científicos como revisiones sistemáticas o, documentos de consenso de la revista de la Sociedad Española de Nefrología; que han sido publicados durante el periodo de los cinco años previos (2020/2025). Además, se ha dado preferencia a los que mayor evidencia y/o relevancia clínica presentaban. Por último, se han excluidos las publicaciones que no habían sido revisadas por pares; los reportes de casos individuales; y, los estudios que presentaban carencias metodológicas relevantes.

Objetivo general

Este TFG tiene como objetivo general realizar una revisión exhaustiva y de la literatura actual a nivel bibliográfico sobre la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). El propósito del mismo es analizar la definición de ésta, así como la epidemiología, la clasificación, las complicaciones, el abordaje terapéutico, los criterios diagnósticos y los factores de riesgo; con la finalidad de obtener una visión actual y, con evidencia científica que pueda ser útil para la actividad asistencial de los profesionales sanitarios en el ámbito de la ERCA.

Objetivos específicos

- Analizar la epidemiología global de la ERCA, incluyendo su incidencia, prevalencia, distribución geográfica y factores socioeconómicos asociados, para identificar poblaciones en riesgo y priorizar estrategias de prevención primaria.
- Valorar los criterios diagnósticos de acuerdo con las guías KDIGO 2024; dando especial relevancia a la clasificación CGA (Causas, Filtrado Glomerular, Albuminuria) y su interés en la práctica clínica.
- Examinar el abordaje multidisciplinar en la ERCA para abordar tanto el control de comorbilidades, prevenciones de complicaciones y acondicionamiento en la terapia renal sustitutiva, priorizando aquellas intervenciones que llevan un incremento en la calidad de vida de los pacientes.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Revisión bibliográfica sistemática cualitativa siguiendo la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), centrada en artículos publicados entre 2015 y 2025.

Estrategia de Búsqueda

Bases de datos utilizadas:

- PubMed
- Google Scholar

Términos de búsqueda:

PUBMED: ("advanced chronic kidney disease" OR "CKD stage 4-5" OR "pre-dialysis") AND ("epidemiology" OR "risk factors" OR "KDIGO classification" OR "renal replacement therapy" OR "multidisciplinary care")

GOOGLE SCHOLAR: allintitle: "advanced chronic kidney disease" AND ("epidemiology" OR "risk factors" OR "KDIGO classification" OR "renal replacement therapy" OR "multidisciplinary care")

Filtros aplicados:

- Idioma: español e inglés.
- Tipo de estudio: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica.
- Población: adultos (>18 años).

Criterios de Selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos revisados por pares	Estudios en animales o modelos in vitro.
Enfoque en ERCA (FG < 30 ml/min/1.73 m ²).	Artículos sin acceso al texto completo.
Datos cuantitativos o cualitativos relevantes.	Estudios pediátricos o de insuficiencia renal aguda.
Publicados en español o inglés.	Cartas al editor u opiniones no sustentadas.

Proceso de Selección

- Búsqueda inicial: 69 registros identificados (60 en PubMed, 9 en Google Scholar).
- Screening por título y resumen: 22 artículos descartados por irrelevancia temática.
- Evaluación de texto completo: 47 artículos analizados, 27 excluidos por calidad metodológica insuficiente o datos obsoletos.
- Artículos finales incluidos: 20 estudios.

Se utilizó un diagrama de flujo PRISMA para documentar el proceso (Figura 1).

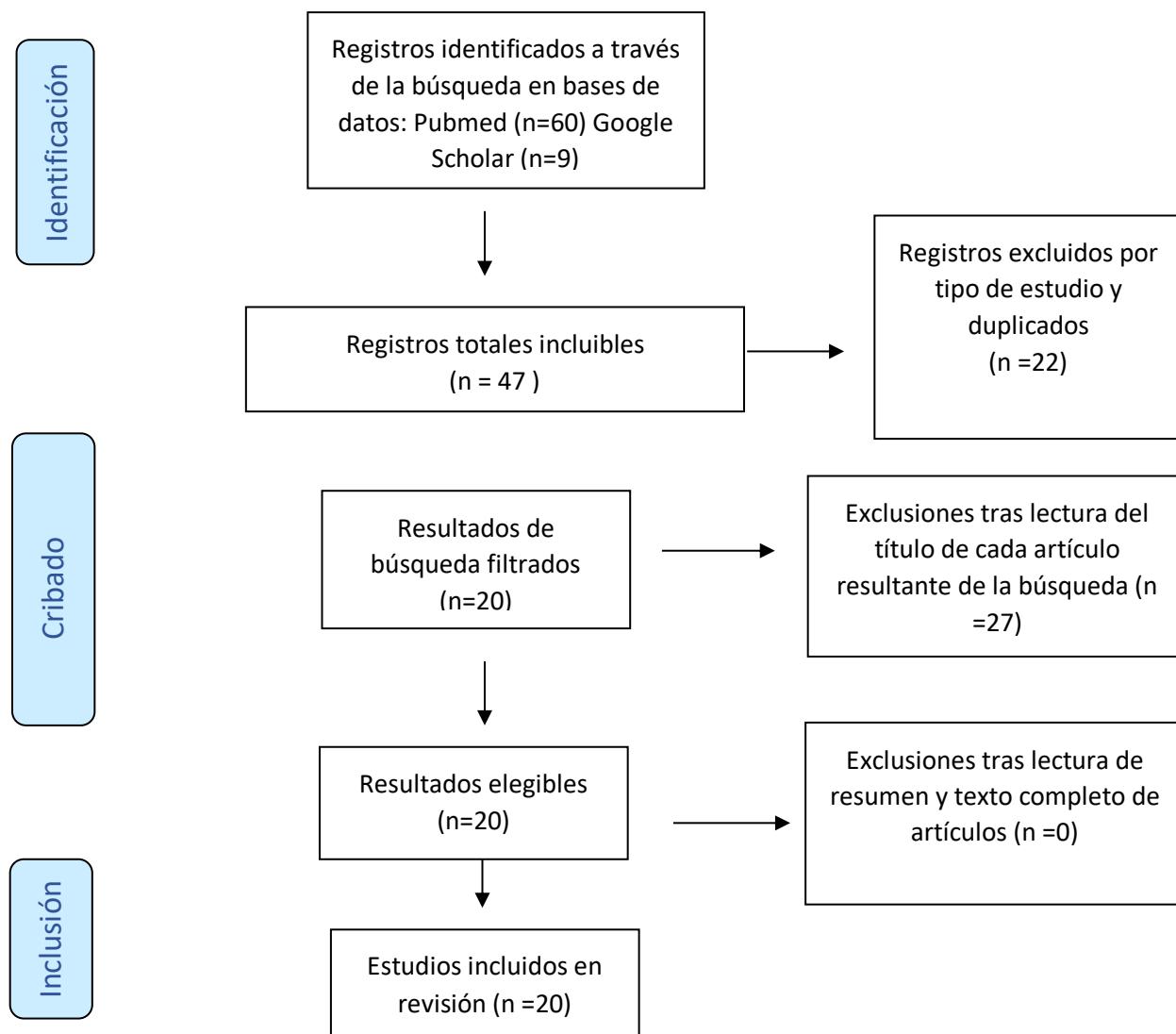


Figura 1. Diagrama PRISMA. Fuente: Elaboración propia.

Extracción y Análisis de Datos

Variables extraídas:

- Datos epidemiológicos (incidencia, prevalencia).
- Criterios diagnósticos y herramientas pronósticas.
- Intervenciones terapéuticas y resultados clínicos.

CAPÍTULO 1. Definición, estadios, clasificación y criterios KDIGO (CGA)

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) representa la culminación de un proceso progresivo en el que la función renal se ve deteriorada de forma irreversible. Según las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), una de las más influyentes en la práctica clínica nefrológica actual, la definición operativa de enfermedad renal crónica (ERC) exige la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón durante un periodo superior a tres meses, con implicaciones para la salud del paciente, independientemente de si la tasa de filtrado glomerular (TFG) está reducida o no. Estas alteraciones pueden incluir desde marcadores urinarios y hallazgos de imagen hasta cambios histológicos o trastornos electrolíticos atribuibles a disfunción tubular³.

La clasificación actual propuesta por KDIGO (2024) emplea el enfoque CGA (*Causa, GFR, Albúminuria*), el cual supone un avance sustancial respecto a modelos anteriores centrados únicamente en la TFG. Este enfoque tridimensional reconoce que el riesgo de progresión de la enfermedad y la probabilidad de eventos adversos, como la muerte cardiovascular, no depende exclusivamente del grado de filtrado, sino también de la etiología subyacente y del grado de daño glomerular, medido por la excreción de albúmina. Así, se promueve un enfoque más individualizado y predictivo, con mayor capacidad para guiar decisiones clínicas^{1,3}.

En esta clasificación, los grados de función renal van desde G1 (TFG ≥ 90 ml/min/1.73 m²) hasta G5 (<15 ml/min/1.73 m²), y se combinan con niveles de albúminuria (A1: <30 mg/g, A2: 30–300 mg/g, A3: >300 mg/g). Las combinaciones G3a-A2, G4-A3, etc., no son meros datos estadísticos: representan escalones de riesgo que informan la necesidad de derivación a nefrología, el monitoreo de comorbilidades cardiovasculares y la preparación para terapia renal sustitutiva (TRS)^{3,6}.

La aplicación práctica de esta clasificación se ve reflejada con especial claridad en los estudios clínicos que abordan directamente a pacientes en estadios G4 y G5, es decir, con TFG por debajo de 30 ml/min/1.73 m². Uno de los ensayos que ilustra los desafíos clínicos de este grupo poblacional es el realizado por *Solís-Jiménez et al.*⁶, el cual evaluó el impacto de la combinación de bumetanida y clortalidona en el control de la hipertensión y la sobrecarga de volumen en pacientes con ERC avanzada (estadios 4–5 KDIGO), sin tratamiento renal sustitutivo.

En este estudio, la inclusión de pacientes con TFG media de 16.7 ml/min/1.73 m² evidencia una población típicamente enmarcada en la categoría G4 del esquema KDIGO. La selección de esta cohorte responde al hecho de que, en estas etapas, los mecanismos compensadores del riñón se encuentran notablemente comprometidos, y la capacidad para excretar sodio y agua se ve limitada, lo que conlleva complicaciones frecuentes como hipertensión resistente y sobrecarga hídrica. Estas condiciones son centrales en la estratificación de riesgo propuesta por KDIGO, ya que la presencia concomitante de albuminuria grave y TFG reducida incrementa exponencialmente la mortalidad cardiovascular⁶.

El estudio demuestra que incluso en estadios avanzados, donde tradicionalmente se consideraba que los diuréticos tiazídicos perdían eficacia, su uso combinado con un diurético de asa puede ofrecer beneficios clínicos significativos. Esta observación pone en tela de juicio la histórica exclusión de los tiazídicos en pacientes con TFG <30 ml/min/1.73 m², una práctica basada en evidencia limitada y obsoleta. En cambio, al integrarse en esquemas terapéuticos secuenciales, como el de “bloqueo de nefrona secuencial” evaluado en este ensayo, se demuestra un efecto aditivo sobre el control del volumen y la presión arterial, validando indirectamente la necesidad de revisar las recomendaciones de uso de estos fármacos en la práctica nefrológica actual⁶.

Los resultados también subrayan la importancia de utilizar criterios diagnósticos y estadificados como los de KDIGO no solo para clasificar la gravedad de la ERC, sino también para identificar poblaciones objetivo en estudios clínicos y valorar la aplicabilidad de intervenciones específicas. Los pacientes incluidos presentaban hipertensión refractaria al tratamiento habitual, una característica habitual de las fases G4 y G5 debido a la retención de volumen y la activación neurohormonal. La mejora clínica observada con la terapia combinada apunta a que, incluso en estas fases terminales, puede haber margen de optimización médica antes de recurrir al TRS, siempre y cuando se actúe con base en una clasificación precisa y actualizada⁶.

Por tanto, la integración del enfoque CGA en el diseño del estudio y en la interpretación de los resultados refuerza la utilidad clínica del modelo KDIGO como herramienta diagnóstica, pronóstica y terapéutica. En el contexto de la ERCA, este modelo no es simplemente un esquema teórico, sino un instrumento clave para personalizar el tratamiento, seleccionar intervenciones farmacológicas eficaces y anticipar complicaciones evitables.

En España, el proyecto EPIRCE, liderado por la Sociedad Española de Nefrología con el respaldo del Ministerio de Sanidad, estimó que el 9,24 % de los adultos presenta enfermedad renal crónica, de los cuales un 6,83 % se encuentra en los estadios 3 a 5; estas cifras se elevan de forma notable en las personas mayores de 64 años³.

La severidad de la ERC se organiza en seis grados (G1–G5) según la TFG estimada, combinados con tres categorías de albuminuria (A1–A3). Cada combinación se asocia a un código de color que facilita la evaluación del riesgo de progresión, la indicación de derivación a nefrología y las recomendaciones terapéuticas basadas en el nivel de disfunción renal y la patología de base. Mientras que en los grados G3–G5 el FG reducido es el criterio principal, en G1 y G2 se exige la presencia de otros marcadores de daño renal para confirmar el diagnóstico⁵.

Se considera ERCA a los estadios 4 y 5. En estas fases finales, la función renal está tan deteriorada que el paciente generalmente precisa tratamiento renal sustitutivo (TRS), con el consiguiente aumento de complicaciones y mortalidad³.

CAPÍTULO 2. Epidemiología y complicaciones asociadas

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) no solo representa una alteración progresiva de la función renal, sino que constituye también un complejo entramado de comorbilidades que deterioran profundamente la calidad de vida del paciente. Una de las complicaciones más frecuentes, subestimadas y mal tratadas es el prurito asociado a la enfermedad renal crónica (CKD-aP), también conocido como prurito urémico. Lejos de ser un síntoma trivial, se trata de una manifestación clínica con una carga sintomática significativa que incide de forma directa en el bienestar físico, emocional y social de los pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad o en tratamiento sustitutivo renal.

En el estudio de Agarwal *et al.* aclara esta complicación desde el punto de vista de la epidemiología y la fisiopatología completa. De acuerdo con estos autores, la incidencia del prurito relacionado con la ERC tiene una versatilidad

destacable en la literatura científica, oscilando entre un 20 % y un 90 %, lo que pone de manifiesto tanto la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas como la ausencia de criterios diagnósticos unificados. Es decir, además de la clara diversidad geográfica observada, también se pone de manifiesto la cuestión del abordaje clínico incompleto, así como la intranotificación de la complicación asociada.

Estudios de gran relevancia y magnitud como el DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) exponen que cerca de la mitad de los pacientes que se encuentran en tratamiento por hemodiálisis experimentan prurito con intensidad moderada a severa. Se observa una clara tendencia, siendo más prevalente en estadios G4 y G5 de la enfermedad renal, es decir, en fases avanzadas. Este síntoma aparece con frecuencia tanto en pacientes en hemodiálisis como en aquellos que reciben diálisis peritoneal, sin existir un consenso claro sobre qué modalidad se asocia a menor intensidad. La investigación muestra que el prurito puede aparecer hasta en un 24% de los casos entre pacientes con RC no dializados. Por consiguiente, sugiere que este síntoma podría anticiparse al comienzo del tratamiento sustitutivo y avanzar junto a la enfermedad⁷.

En el plano clínico, el prurito renal se caracteriza por su simetría, recurrencia y empeoramiento nocturno, afectando principalmente al tronco y extremidades. Presenta una etiología multifactorial, hecho que complica más su estudio y control. Algunas de sus causas oscilan desde la inflamación sistémica crónica y la disfunción inmunitaria hasta afecciones más localizadas como el hiperparatiroidismo secundario y la xerosis cutánea. Estas, entre otras como el acúmulo de toxinas urémicas o alteraciones metabólicas. Además, estos factores pueden interaccionar fomentando un estado de hipersensibilidad neurosensorial, que agrava la complicación⁷.

En cuanto a sus consecuencias, el aspecto de mayor interés es su impacto sobre la calidad de los pacientes, disminuyéndola notablemente.

El prurito persistente interfiere con el descanso nocturno, provocando insomnio, fatiga diurna y afectación del estado de ánimo. Se ha evidenciado que los pacientes con prurito moderado a severo tienen hasta un 20 % más de riesgo de mortalidad que aquellos sin prurito, lo que subraya su relevancia como factor pronóstico negativo. Además, se ha asociado a mayores niveles de depresión, aislamiento social y deterioro funcional⁷.

La inflamación crónica subyacente en la ERCA desempeña un papel clave. Los niveles elevados de interleucina 6, interleucina 31 y proteína C reactiva son consistentes con una fisiopatología mediada inmunológicamente, y su relación

con el prurito ha sido documentada en múltiples cohortes. Asimismo, se ha identificado una disfunción del sistema opioide endógeno: mientras la estimulación de los receptores μ potencia la sensación de picor, los receptores κ ejercen un efecto inhibidor, lo que abre la puerta a terapias dirigidas a estos ejes⁷.

Otra complicación relevante descrita por *Agarwal et al.* es la xerosis, o sequedad cutánea, la cual no solo actúa como desencadenante del prurito, sino que también refleja una barrera epidérmica deteriorada, común en los pacientes con ERC. La reducción de lípidos cutáneos, la disminución de ceramidas y el aumento del pH del estrato córneo deterioran la integridad de la piel, facilitando la irritación y perpetuando el ciclo del rascado-lesión-prurito. Esta alteración se agrava tras cada sesión de hemodiálisis, por los cambios osmóticos y la pérdida de agua transepidermica⁷.

En los estudios poblacionales, se han identificado factores de riesgo independientes para la presencia e intensidad del prurito: edad avanzada, sexo femenino, comorbilidades como la diabetes y la enfermedad pulmonar, niveles elevados de fósforo, calcio-fósforo producto, hormona paratiroides (PTH), inflamación sistémica y un Kt/V bajo (indicador de inadecuada depuración dialítica). En cambio, niveles altos de albúmina sérica y una mayor dosis de diálisis parecen tener un efecto protector⁷.

Estudios epidemiológicos recientes indican que alrededor del 10 % de la población adulta padece algún grado de esta patología, situándola como la decimosexta causa principal de años de vida perdidos globalmente^{1,2}.

A lo largo de las últimas décadas, la carga de la enfermedad renal crónica ha crecido de manera significativa, con variaciones en su prevalencia atribuibles a distintas causas. Se ha documentado un aumento del 29 % de casos asociados a diabetes, del 23 % vinculados a hipertensión, del 5 % originados por glomerulonefritis y del 16 % atribuible a otras etiologías⁴. Gracias a este ascenso, la ERC escaló en el listado de 310 enfermedades ordenadas según años de vida ajustados por discapacidad, pasando del puesto 30 en 1990 al 20 en 2015, lo que pone de manifiesto su creciente repercusión en la salud pública mundial⁴.

En España, el gasto destinado a esta enfermedad representa alrededor del 2,5 % del total del presupuesto sanitario y supera el 4 % del presupuesto dedicado a la Atención Especializada, evidenciando la carga económica y asistencial que implica³. Por ello, identificar la enfermedad en sus estadios iniciales y aplicar un manejo adecuado no solo beneficia la calidad de vida de los pacientes, sino que también permite un uso más eficiente de los recursos del sistema de salud^{1,2}.

CAPITULO 3: Factores de riesgo

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en personas con ERC, que presentan un riesgo mucho más elevado de eventos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras patologías del corazón y los vasos, en comparación con la población sin ERC. Esta interacción se explica por múltiples factores: además de los clásicos —diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo— existen elementos propios de la ERC, tales como disfunción endotelial, inflamación crónica, estrés oxidativo, sobrecarga de volumen y anemia, que agravan el daño cardiovascular. Entre otras consecuencias frecuentes de la ERC destacan las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, la acidosis metabólica y la anemia, todos los cuales aceleran el declive de la función renal⁵.

Clasificación de los factores de riesgo en ERC

Los factores de riesgo para la ERC se pueden clasificar en dos grandes categorías: no modificables y modificables. La identificación y comprensión de estos factores son esenciales para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas efectivas, particularmente en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Una revisión sistemática reciente ha evaluado la evidencia disponible sobre estos factores, destacando que mientras los no modificables ayudan a identificar poblaciones de alto riesgo, los modificables representan objetivos terapéuticos clave para prevenir la progresión hacia estadios avanzados y retrasar la necesidad de terapia renal sustitutiva¹⁴.

Factores de riesgo no modificables

Edad y sexo biológico

La edad avanzada constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo y progresión de la ERC, relacionado con los cambios fisiológicos en la estructura y función renal asociados al envejecimiento. Con el paso de los años, los riñones experimentan una disminución progresiva del número de nefronas funcionales, esclerosis glomerular, fibrosis tubulointersticial y alteraciones vasculares que predisponen a una mayor vulnerabilidad ante insultos renales adicionales. Un metaanálisis exploratorio identificó que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente para la progresión desde los estadios 3-5 de ERC hasta la enfermedad renal terminal, con un hazard ratio de 1.37 (IC 95% 1.17-1.62), lo que sugiere una mayor susceptibilidad en hombres para el deterioro acelerado de la función renal en fases avanzadas de la enfermedad¹⁴.

Factores genéticos y étnicos

Los determinantes genéticos desempeñan un papel crucial en el riesgo y progresión de la ERC, con particular relevancia en ciertos grupos étnicos. Un estudio reciente ha identificado que polimorfismos de nucleótido único en los genes TCF7L2 y MTHFS están asociados con nefropatía diabética y progresión de ERC. Adicionalmente, variantes genéticas relacionadas con la cicatrización renal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) también influyen significativamente en la evolución de la enfermedad renal crónica¹⁵.

Las variantes de riesgo del gen APOL1 representan uno de los descubrimientos más significativos en la genética de la ERC, especialmente en poblaciones de ascendencia africana. Los pacientes con ERC portadores del genotipo APOL1 de alto riesgo (dos variantes de riesgo G1 o G2) presentan un riesgo significativamente mayor de insuficiencia renal (HR=1.58), una tasa de deterioro del filtrado glomerular más acelerada (6.55 frente a 3.63 ml/min/1.73 m² por año), y alcanzan la insuficiencia renal terminal a edades más tempranas (45.1 frente a 53.6 años) en comparación con pacientes con genotipos de bajo riesgo, siendo el genotipo G1/G1 el que confiere el mayor riesgo de progresión¹⁶.

Historia familiar y predisposición hereditaria

La historia familiar de ERC constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad, reflejando tanto la influencia de factores genéticos como de exposiciones ambientales compartidas. Estudios han demostrado que aproximadamente el 10% de los casos de ERC tienen un origen hereditario, y su identificación puede modificar significativamente el enfoque terapéutico. El análisis de exoma en pacientes con ERC revela un enriquecimiento de variantes raras de tipo missense en la vía del inflamasoma que modifica el efecto de los genotipos de riesgo de APOL1, lo que podría explicar parte de la heterogeneidad clínica observada en pacientes con perfiles genéticos similares¹⁶.

Factores de riesgo modificables cardiovasculares y metabólicos

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial constituye la segunda causa principal de enfermedad renal terminal en Estados Unidos, después de la diabetes, y representa un factor de riesgo mayor para el desarrollo y progresión de la ERC a nivel mundial. El mecanismo patogénico principal implica la transmisión de la hipertensión sistémica a los lechos capilares glomerulares, generando hipertensión glomerular que contribuye a la progresión de la glomeruloesclerosis. Las mediciones nocturnas y de 24 horas de la presión arterial (como la monitorización ambulatoria) muestran una correlación más fuerte con la progresión de la ERC que

las mediciones estándar, siendo la presión arterial sistólica un predictor crucial del avance de la enfermedad y sus complicaciones¹⁵.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo y progresión de la ERC, causando nefropatía diabética mediante mecanismos que incluyen hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, inflamación y alteraciones hemodinámicas. Los niveles en sangre de ácido úrico están relacionados de forma inversa con el avance de la enfermedad, proponiendo que niveles séricos bajos de ácido úrico pueden ser útiles para frenar el deterioro de la función renal en pacientes con DMT2 y ERCA (estadíos 4/5). Este resultado afirma la importancia del control metabólico global, que además de la glucemia debe incluir diversos parámetros como el perfil lipídico y los niveles de ácido úrico, en el caso de pacientes diabéticos con ERCA¹⁷.

Dislipidemia y riesgo cardiovascular

La dislipidemia constituye un factor de riesgo relevante tanto para el desarrollo de ERC como para su progresión, formando parte del conjunto de factores de riesgo cardiovascular tradicionales que aceleran el deterioro de la función renal. Un enfoque integral para la atención del paciente con ERC avanzada debe incluir el manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo la optimización del perfil lipídico. La compleja interacción entre dislipidemia, enfermedad cardiovascular y progresión de la ERC crea un círculo vicioso en el que la disfunción renal empeora los parámetros lipídicos, y estos a su vez aceleran tanto el daño renal como el vascular, aumentando significativamente la morbilidad en esta población¹⁸.

Marcadores de daño renal como factores de progresión

Proteinuria y albuminuria

La proteinuria significativa, especialmente la albuminuria de categoría A3, representa el factor de riesgo modificable más potente para la progresión de la ERC en diversas patologías renales, tanto diabéticas como no diabéticas. Un metaanálisis exploratorio ha confirmado que la proteinuria sustancial constituye un factor de riesgo independiente para la evolución desde los estadios 3-5 de ERC hasta la enfermedad renal terminal, con un hazard ratio de 1.64 (IC 95% 1.01-2.66). Este efecto parece ser incluso más pronunciado que el de otros factores tradicionales como el sexo masculino (HR 1.37) o la diabetes (HR 1.16), lo que destaca la importancia crítica de las estrategias terapéuticas dirigidas a reducir la proteinuria mediante bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y modificaciones dietéticas¹⁴.

Alteraciones metabólicas específicas de la ERC

Hiperfosfatemia y metabolismo mineral

La hiperfosfatemia en pacientes con ERC constituye una condición potencialmente grave que puede conducir a calcificación cardiovascular, enfermedad ósea metabólica (osteodistrofia renal) y desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Esta alteración metabólica se asocia con una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y tasas de mortalidad elevadas. Para el manejo efectivo de la hiperfosfatemia en pacientes con ERC avanzada, es fundamental considerar no solo las opciones de tratamiento farmacológicas y no farmacológicas, sino también comprender las vías fisiológicas subyacentes involucradas en la homeostasis del fósforo, particularmente el efecto del pH gástrico sobre la eficiencia de los quelantes de fosfato, factor frecuentemente subestimado en la práctica clínica¹⁹.

Acidosis metabólica y carga ácida dietética

La acidosis metabólica, frecuente en la ERC avanzada debido a la disminución de la capacidad renal para excretar ácidos, constituye un factor independiente de progresión de la enfermedad. Aunque estudios observacionales han sugerido que tanto la acidosis metabólica como la elevada carga ácida dietética podrían acelerar el deterioro de la función renal, un estudio reciente en 1048 participantes afroamericanos con ERC no logró detectar una asociación significativa entre estos factores y la progresión de la enfermedad, tanto en pacientes con genotipo APOL1 de alto riesgo (HR 1.03, IC 95% 0.96-1.11 por 1 mEq/L mayor de bicarbonato sérico) como en aquellos sin este genotipo de riesgo. Estos hallazgos cuestionan la magnitud del beneficio de las intervenciones dirigidas a corregir la acidosis en ciertas poblaciones con ERC, aunque se requiere más investigación para clarificar estos resultados aparentemente contradictorios²⁰.

Factores inflamatorios e inmunológicos

Interleucina 6 y progresión de ERC

La respuesta inflamatoria aumentada ha sido identificada como un factor crítico en el desarrollo y progresión de la ERC. Investigaciones recientes han identificado a la interleucina 6 (IL-6) como un mediador clave en este proceso, con niveles significativamente elevados en riñones de pacientes con ERC, especialmente en aquellos que presentan hipertensión asociada. Estudios experimentales han demostrado que la angiotensina II es un factor causal responsable de la inducción de IL-6 en el riñón, y que la eliminación genética de IL-6 reduce significativamente la hipertensión y características clave de la ERC, incluyendo lesiones renales y progresión a fibrosis renal.

Estos descubrimientos justifican que IL-6 es una citocina fundamental que, en la vía de señalización posterior a la angiotensina II, tiene la función de inducir de forma directa la expresión de genes fibróticos y del gen de prepoendotelina 1 en el riñón. De esta forma, se propone que la señalización de IL-6 representa un nuevo objetivo terapéutico durante el manejo de la ERC¹⁸.

Factores comportamentales y estilo de vida

Tabaquismo, dieta y ejercicio físico

Los factores relacionados con el comportamiento y el estilo de vida; entre los que se incluyen el tabaquismo, la dieta, el consumo de sustancias y el ejercicio físico son factores modificables que afectan de manera notable el avance de la ERC. El consumo de tabaco por su parte tiene un efecto negativo sobre la función renal mediante mecanismos como el daño endotelial, el estrés oxidativo o alteraciones hemodinámicas nefríticas. La dieta, particularmente el consumo excesivo de proteínas, sodio y fósforo puede acelerar el deterioro de la función renal en pacientes con ERC preexistente. Por otro lado, la actividad física regular ha demostrado efectos beneficiosos, mejorando el control de factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes, además de reducir la inflamación sistémica que contribuye a la progresión de la ERC. La modificación de estos comportamientos representa una estrategia terapéutica no farmacológica esencial en el manejo integral de pacientes con ERC, particularmente en estadios avanzados donde cada intervención puede tener un impacto significativo en retrasar la necesidad de terapia renal sustitutiva²¹.

Exposiciones farmacológicas y ambientales

Nefrotoxicidad farmacológica

La exposición a fármacos nefrotóxicos constituye un factor de riesgo significativo y modificable para el desarrollo y progresión de la ERC. Los medicamentos más comúnmente implicados incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ciertos antibióticos (aminoglucósidos, anfotericina B), agentes quimioterapéuticos (cisplatino, metotrexato), inhibidores de la calcineurina y contrastes radiológicos. En pacientes con ERC avanzada, estos fármacos pueden precipitar un deterioro agudo sobre crónico de la función renal, acelerando la progresión hacia la enfermedad renal terminal. Una revisión bibliográfica y un metaanálisis han identificado que la exposición continuada a estos fármacos supone un factor de riesgo para la progresión de la ERC, siendo imprescindible implantar estrategias para prevenir; como el ajuste de dosis, la

monitorización de la FR y, si es posible, la sustitución por alternativas con menor nefrotoxicidad¹⁴.

Enfermedad renal mesoamericana y factores ambientales.

Durante el avance de la ERC también tienen un papel fundamental los factores ambientales u ocupacionales. Como ejemplo destacable se encuentra la nefropatía mesoamericana o enfermedad renal crónica de causa no tradicional (ERCnt); un tipo de ERC con alta prevalencia en trabajadores de la agricultura de las regiones tropicales de Centroamérica que está asociado a las altas temperaturas, deshidrataciones de repetición o, simplemente los productos químicos de la agricultura. La evidencia científica actual propone que otros factores de este tipo como puede ser la exposición a metales pesados también puede favorecer el desarrollo y el avance de la ERC mediante mecanismos como el estrés oxidativo, el daño tubular o la inflamación. Dentro del contexto de la ERC en estados avanzados estos factores ambientales pueden contribuir al deterioro acelerado de la función renal residual; destacando la importancia de la prevención y la vigilancia ambiental enmarcado en una estrategia completa para el abordaje de la carga global de la ERC¹⁸.

Interacciones entre factores de riesgo

Una de las partes más complejas de la ERC comprende la interacción simultánea de varios factores de riesgo, pueden incrementar de manera conjunta sus efectos adversos en la función renal. Un estudio realizado sobre los factores de riesgo que influyen en el proceso natural de la Enfermedad Renal Crónica señala que; factores generales como son la hipertensión o la diabetes; factores concretos de la enfermedad renal como la proteinuria y la anemia; y, alteraciones metabólicas como acidosis o hiperfosfatemia incrementa de forma notable la tasa de deterioro del filtrado glomerular. Esta interacción es relevante sobre todo en relación con la ERCA; donde la disposición de varios factores de riesgo de forma simultánea puede conllevar la necesidad de terapia renal sustitutivo de forma más precipitada. Por ello, un enfoque global que abarque todos los factores modificables que se encuentren presentes es la forma más efectiva para frenar el avance de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos en este tipo de pacientes¹⁴.

Implicaciones clínicas y terapéuticas.

Identificar y saber manejar los factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC constituye un pilar fundamental en la atención de pacientes con esta patología, particularmente en estadios avanzados. Un enfoque

preventivo y terapéutico basado en modificar los factores de riesgo ha demostrado ser efectivo para retrasar la progresión hacia la enfermedad renal terminal y reducir las complicaciones asociadas. La clasificación de riesgo utilizando marcadores genéticos como las variantes de APOL1, junto con la evaluación integral de factores tradicionales y emergentes, permite personalizar las intervenciones y mejorar los resultados clínicos. Este abordaje multimodal, integra el control exhaustivo de factores cardiovasculares, metabólicos, inflamatorios y comportamentales y representa el estándar de cuidado para pacientes con ERCA para cuidar la función renal residual el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida¹⁶.

Los factores de riesgo para la aparición y el avance de la ERC abarcan un conjunto de elementos genéticos, cardiovasculares, metabólicos, inflamatorios y comportamentales que interaccionan juntos de forma dinámica influyendo en la función renal; si se identifican de manera precoz estos factores y se implantan medidas dirigidas a modificarlos, se mejora de una manera notable el pronóstico de pacientes con ERC, sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad. La aparición de nuevos factores o mecanismos patogénicos se encuentra en constante evolución; lo que posiblemente permita ejecutar intervenciones más efectivas y adaptadas a cada paciente en un futuro próximo. El abordaje de estos factores de riesgo contribuye al objetivo central en pacientes con ERCA que trata tanto de retrasar el progreso de la enfermedad, como de reducir las complicaciones relacionadas e incrementar la calidad de vida.

CAPÍTULO 4: Criterios para diagnóstico

El diagnóstico de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) está basado en identificar cambios de la estructura o función de los riñones que perduran durante tres meses o más. Esta definición se aplica con independencia de que exista o no una disminución evidente en la tasa de filtración glomerular (TFG), lo cual es fundamental, ya que permite detectar la enfermedad incluso en etapas tempranas en las que la TFG aún puede encontrarse dentro de rangos considerados normales. Este criterio temporal la persistencia durante al menos 90 días es clave para diferenciar la ERC de formas agudas de lesión renal, las cuales pueden revertirse si se actúa de forma oportuna y adecuada⁵.

De acuerdo con las directrices establecidas por la organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), el diagnóstico de ERC se fundamenta en una serie de indicadores que permiten evidenciar la existencia de daño renal, más allá de la simple medición de la TFG. Entre estos indicadores se incluyen parámetros tanto funcionales como estructurales, los cuales deben

mantenerse alterados por más de tres meses para ser considerados diagnósticos. Los principales marcadores incluyen una TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de daño, así como la excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg por día, lo que señala una disfunción en la barrera de filtración glomerular⁵.

Otros indicadores relevantes incluyen la presencia de anomalías en el sedimento urinario, como la aparición de cilindros celulares o hematuria persistente no atribuible a causas urológicas; alteraciones en la concentración de electrolitos derivadas de una disfunción tubular por ejemplo, hiponatremia o acidosis tubular renal; hallazgos histológicos compatibles con enfermedad renal obtenidos mediante biopsia; y evidencias de daño estructural detectadas a través de técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), que pueden mostrar riñones atróficos, asimetría, quistes u otras anomalías⁵.

La distinción entre ERC e insuficiencia renal aguda (IRA) es crucial, ya que ambas entidades presentan causas, tratamientos y pronósticos muy diferentes. En la IRA, la función renal se deteriora rápidamente, en días o semanas, pero potencialmente puede recuperarse si se aborda la causa subyacente. En cambio, la ERC implica una pérdida progresiva e irreversible de la función renal a lo largo del tiempo. Por ello, la confirmación de la persistencia de las alteraciones descritas durante un mínimo de tres meses es indispensable para establecer el diagnóstico de ERC y no confundirla con un episodio transitorio de disfunción renal⁵.

Una vez establecido el diagnóstico, es igualmente importante identificar y valorar los factores que influyen en la velocidad de progresión de la enfermedad, ya que esto permitirá ajustar el tratamiento y establecer medidas preventivas. Entre estos factores, la albuminuria se destaca como el marcador más potente y modificable. La cantidad de albúmina en la orina no solo tiene valor diagnóstico, sino también pronóstico, ya que se ha demostrado que niveles elevados se asocian con una mayor probabilidad de progresión a estadios avanzados de ERC y con un aumento del riesgo cardiovascular⁵.

Además de la albuminuria, otros elementos influyen significativamente en la evolución de la enfermedad. La anemia es frecuente en pacientes con ERC debido a la disminución en la producción de eritropoyetina por parte de los riñones dañados. Esta anemia contribuye a la fatiga, reduce la calidad de vida y se asocia con una mayor mortalidad. Asimismo, las alteraciones del metabolismo mineral y óseo, en especial la hiperfosfatemia, desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad y en el desarrollo de calcificaciones vasculares, lo cual incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes⁵.

Otro aspecto fundamental es la acidosis metabólica, una complicación común en estadios avanzados de ERC. Esta alteración del equilibrio ácido-base se produce como consecuencia de la incapacidad de los riñones para excretar adecuadamente los ácidos generados en el metabolismo normal. La acidosis contribuye al deterioro muscular, la pérdida de densidad ósea, la inflamación sistémica y la progresión misma de la enfermedad renal. Por tanto, su detección precoz y tratamiento adecuado mediante bicarbonato u otras medidas alcalinizantes es esencial para mejorar el pronóstico global del paciente⁵.

CAPITULO 5: Abordaje terapéutico

Según estudios recientes, más del 50 % de la población general llegará a tener una TFG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² a lo largo de su vida, lo que resalta la necesidad de estrategias de detección precoz y prevención².

Por ello, la identificación temprana de la ERCA y su abordaje en consultas especializadas de predialisis o ERC avanzada resultan esenciales. Estos servicios multidisciplinares tienen como objetivos retrasar el avance de la enfermedad, manejar las complicaciones y preparar al paciente para escoger de manera informada la modalidad de TRS más adecuada³.

El tratamiento de la ERCA debe ser multidimensional e incluir:

- Una rigurosa vigilancia y control de la presión arterial.
- Un ajuste óptimo de las patologías coexistentes, especialmente la diabetes mellitus.
- La corrección de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo.
- El tratamiento de la anemia.
- La normalización del equilibrio ácido-base para evitar la acidosis metabólica.
- La adopción de estrategias destinadas a minimizar el riesgo de nefrotoxicidad^{1,5}.

Además, es esencial articular un seguimiento colaborativo entre Atención Primaria, las distintas especialidades médicas y Nefrología para asegurar una gestión coordinada y de calidad del paciente con ERCA. Cuando la enfermedad avanza hasta la insuficiencia renal terminal, se debe preparar al paciente para las alternativas de reemplazo renal —hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante— y, en determinados casos, valorar un enfoque paliativo para la uremia terminal¹.

Abordaje conservador y preparación para terapia de reemplazo renal (TRS)

Frente al avance progresivo de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), tradicionalmente se ha considerado a la terapia de reemplazo renal (TRS) ya sea en forma de hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal como el destino inevitable de los pacientes con función renal severamente deteriorada. Sin embargo, en los últimos años ha emergido un enfoque alternativo, más individualizado y centrado en el paciente: el abordaje conservador no dialítico, el cual no solo busca retrasar la necesidad de TRS, sino también preservar la calidad de vida, controlar los síntomas y atender los aspectos psicosociales del paciente en estadios avanzados.

En la revisión de *Zarantonello et al.*, se expone con claridad este cambio de paradigma, donde el tratamiento conservador de la ERCA se presenta como una opción válida y a menudo preferible para determinados pacientes. Lejos de constituir un enfoque pasivo o resignado, el manejo conservador implica una estrategia activa que requiere intervenciones médicas planificadas, seguimiento estructurado, educación al paciente y un equipo multidisciplinario. Se trata de una atención holística que incluye medidas dietéticas, control de síntomas urémicos, manejo del volumen y apoyo emocional y espiritual.

Uno de los pilares fundamentales de este enfoque es la terapia dietético-nutricional (TDN), en particular la restricción de proteínas y la transición hacia patrones alimentarios dominados por proteínas vegetales. Las dietas basadas en plantas no solo ayudan a reducir la producción de toxinas urémicas como el indoxil sulfato o el p-cresol, sino que también mejoran el perfil lipídico, el control ácido-base, la inflamación sistémica y la salud intestinal. A través de este enfoque nutricional, se puede mitigar la progresión hacia la etapa terminal, reducir la carga farmacológica y mejorar síntomas como anorexia, fatiga o prurito. Pese a sus beneficios, menos del 10 % de los pacientes con ERCA reciben asesoramiento nutricional adecuado antes de iniciar diálisis, lo que revela una oportunidad clínica desaprovechada⁸.

A la par del componente nutricional, el abordaje conservador integra estrategias innovadoras para controlar la uremia sin diálisis, como el uso de sorbentes orales, modulación de la microbiota intestinal, inducción de sudoración y diálisis colónica, lo cual permite prolongar la función renal residual y, en algunos casos, diferir la necesidad de TRS. Estas técnicas no están exentas de controversia y aún requieren estudios más robustos, pero constituyen una ventana de esperanza para aquellos pacientes en quienes la diálisis no es una opción viable o deseable⁸.

En este sentido, el estudio de *Varughese et al.* resulta especialmente significativo al analizar la preparación para TRS en poblaciones afectadas por la enfermedad renal crónica de etiología desconocida (CKDU), frecuente en zonas rurales de India y Sri Lanka. El estudio resalta los desafíos reales en la instauración de la TRS en estos entornos: desde la inaccesibilidad geográfica para el uso de unidades de hemodiálisis hasta las limitaciones económicas para financiar un trasplante. Ante esta situación, la diálisis peritoneal (DP) se posiciona como una alternativa efectiva y accesible. El proyecto “PD First” en Sri Lanka ha demostrado que, con la preparación adecuada de médicos comunitarios y la adaptación de las condiciones domésticas, la DP puede realizarse en casa con buenos resultados clínicos y reducción de costes.

El trasplante renal sigue siendo la opción de TRS más costo-efectiva a largo plazo, principalmente en pacientes jóvenes sin contraindicaciones médicas. Sin embargo, en circunstancias donde los donantes provienen de zonas endémicas de CKDU, existe el riesgo de desarrollar la misma enfermedad, lo que obliga a seguir de forma cercana y cuidadosa la selección del donante. A falta de un donante vivo adecuado, se debe recurrir a la lista de espera cadavérica teniendo en cuenta que el tiempo de espera puede ser prolongado⁹.

La perspectiva conservadora también es importante en pacientes con múltiples comorbilidades, edad avanzada o limitaciones funcionales severas, donde la certeza sugiere que la diálisis no siempre mejora la supervivencia ni la calidad de vida. En estudios comparativos, la diferencia en esperanza de vida entre diálisis y tratamiento conservador puede ser muy poca o incluso nula en estos subgrupos. Por consiguiente, la toma de decisiones compartida entre el equipo de salud, el paciente y su familia es esencial, considerando los valores personales, las expectativas y las circunstancias sociales⁹.

Cabe mencionar, la magnitud del abordaje conservador, frecuentemente ignorada en la nefrología tradicional.

La atención a síntomas como dolor, disnea, ansiedad o insomnio, así como el acompañamiento emocional y espiritual, son componentes cruciales que humanizan el cuidado del paciente renal. En muchos países de ingresos bajos y medios, esta atención paliativa aún es incipiente, pero iniciativas como la desarrollada por la Fundación Shanthi en Sri Lanka evidencian que es posible brindar este tipo de atención con recursos limitados y fuerte compromiso social⁹.

Por otro lado, la preparación para TRS no debe concebirse únicamente como la instalación de un acceso vascular o la colocación de un catéter peritoneal. Implica también un proceso educativo continuo, evaluación de la red de apoyo familiar, planificación anticipada de decisiones y en algunos casos el

acompañamiento hacia una atención sin diálisis, pero digna y centrada en el bienestar del paciente.

Finalmente, el abordaje conservador y la preparación para la TRS representan dos caras de una misma moneda. Ambos enfoques no son excluyentes, sino complementarios dentro de un modelo de atención integral a la ERCA. El desafío actual consiste en personalizar la elección terapéutica, garantizar el acceso equitativo a todas las modalidades disponibles y promover una cultura médica que valore la calidad de vida tanto como la cantidad.

Control de comorbilidades y optimización nutricional

El abordaje terapéutico del paciente con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) no puede limitarse únicamente al manejo de la función renal. Es indispensable una intervención integral que contemple el control activo de comorbilidades particularmente la hipertensión y las alteraciones metabólicas, así como una adecuada optimización del estado nutricional. Estas dos dimensiones no solo condicionan la calidad de vida, sino que también determinan el pronóstico vital y la progresión de la enfermedad renal.

Una de las dianas principales en el control de la hipertensión arterial en la ERCA es inhibir el sistema renina-angiotensina (RAS), mediante fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II). No obstante, el uso de estos medicamentos en estadios avanzados ha sido un importante motivo de debate, por miedo a un deterioro agudo del filtrado glomerular o a efectos adversos metabólicos. El ensayo STOP-ACEI, publicado por (Bhandari et al.¹⁰), aporta un testimonio crucial en este contexto.

En este ensayo, pacientes con ERCA (TFG <30 mg/ml/min/1.73m²) fueron seleccionados de forma aleatoria para continuar o suspender el tratamiento con IECA/ARA-II. Tras tres años de ensayo, los resultados justificaron que la suspensión del tratamiento no causó una notable mejoría en la Tasa de Filtrado Glomerular Estimado (eGFR) ni frenó el progreso a terapia de reemplazo renal (TRR).

De hecho, el grupo que mantuvo el tratamiento tuvo una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a menor incidencia de enfermedad renal terminal. Este hallazgo sugiere que los beneficios vasculares y antiproteinúricos de la inhibición del RAS podrían mantenerse incluso en fases avanzadas, siempre que se monitorice adecuadamente la función renal y los niveles de potasio. Así, el uso continuo de estos fármacos podría seguir considerándose como parte

fundamental del control de comorbilidades en la ERCA, con especial atención a su efecto protector cardiovascular y antiproteinúrico¹⁰.

Más allá del control tensional, otro de los grandes desafíos clínicos en la ERCA es el manejo de la sarcopenia y la malnutrición, condiciones que comparten una etiopatogenia multifactorial y consecuencias devastadoras sobre la calidad de vida y la supervivencia. La pérdida progresiva de masa muscular, junto con la disminución de la fuerza y la función física, es especialmente prevalente en pacientes en estadios 4 y 5, incluso antes del inicio de la diálisis. En este contexto, la revisión de Mori¹¹ destaca la importancia del mantenimiento del músculo esquelético como estrategia central frente a la sarcopenia, el desgaste energético-proteico (PEW) y la fragilidad.

Se pueden destacar varios mecanismos que favorecen el daño muscular en pacientes con ERCA como son por ejemplo la inflamación crónica, la acidosis metabólica, el déficit de vitamina D, la resistencia a la insulina o el tratamiento con diuréticos.

El músculo de tipo esquelético, principal reserva de proteína en el cuerpo es el principal perjudicado debido a estos desequilibrios que; no sólo supone un riesgo funcional, sino también metabólico e inmunológico. De acuerdo con Mori, si se combina la suplementación nutricional con una actividad física regular - incluso en pacientes en hemodiálisis- conformarían la intervención más eficiente para prevenir la sarcopenia. El ejercicio de resistencia progresiva y el entrenamiento de fuerza han mostrado beneficios en la preservación de la masa muscular, mientras que los suplementos enriquecidos con leucina o vitamina D pueden potenciar la síntesis proteica y la regeneración celular¹¹.

No obstante, la estrategia nutricional en pacientes con ERCA, y especialmente en aquellos con sarcopenia, debe ser cuidadosamente balanceada para evitar la sobrecarga nitrogenada y la acumulación de toxinas urémicas. En este punto, el estudio de Isaka¹² proporciona un análisis detallado sobre el dilema de la ingesta proteica óptima en pacientes prediálisis con sarcopenia. Tradicionalmente, se ha promovido la restricción proteica (0.6–0.8 g/kg/día) para enlentecer la progresión de la ERC; sin embargo, esta medida puede agravar la pérdida muscular si no se ajusta en función del estado nutricional y funcional del paciente.

Isaka propone una visión individualizada: en pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (estadios G4-G5, con proteinuria significativa o rápida caída de la TFG), la restricción proteica sigue siendo prioritaria. Pero en pacientes con menor riesgo de progresión, o en aquellos en quienes la sarcopenia está claramente establecida, puede ser más apropiado

flexibilizar esta restricción (hasta 1.0 g/kg/día), siempre acompañada de una adecuada ingesta calórica (30 kcal/kg/día) y programas de actividad física. La resolución debe basarse en un dinámico del riesgo-beneficio, determinando los parámetros bioquímicos y también los indicadores funcionales como la fuerza de prensión manual y el desempeño físico¹².

En conjunto, es importante trazar una estrategia de control general para pacientes con ERCA: la prolongación del tratamiento con inhibidores del RAS como pieza clave en la protección renal y cardiovascular; el diagnóstico precoz y tratamiento activo de la sarcopenia, mediante actuaciones combinadas de ejercicio y nutrición; y una valoración exhaustiva de las pautas tradicionales de restricción proteica, orientada hacia un tratamiento personalizado del paciente.

La mejora del estado nutricional y un manejo óptimo de las comorbilidades alargan la subsistencia libre de diálisis y además mejoran considerablemente la experiencia personal del paciente, fortaleciendo su autonomía, funcionalidad y bienestar general. Este planteamiento es coherente con los principios de una medicina enfocada en la persona, capaz de estabilizar la prolongación de la vida y preservando su calidad.

Actualizaciones acerca del estado inflamatorio y microbioma

Desde hace unas décadas, los conocimientos sobre la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA), han sufrido una evolución considerable. A los ya conocidos factores hemodinámicos y metabólicos que favorecen el desgaste renal, se ha sumado una figura importante en la fisiopatología de la ERCA: la microbiota intestinal. Ésta, constituye un grupo dinámico y complejo de microorganismos que no sólo interviene en la digestión y homeostasis inmunológica, sino que además participa como ejecutor clave en la regulación de la inflamación sistémica y en la producción de toxinas urémicas, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad renal¹³.

En el estudio de *Sturov et al.* podemos encontrar una revisión completa de la función que realiza la disbiosis intestinal en relación a la evolución de la enfermedad renal, así como de los tratamientos que están surgiendo para su abordaje. A este respecto, los autores explican que la microbiota intestinal tendría que entenderse en la actualidad como un “órgano funcional” dentro del eje intestino-riñón, cuyo deterioro aumenta la acumulación de toxinas, el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el avance del daño renal.

En condiciones normales, el microbiota intestinal está dominada por bacterias anaerobias beneficiosas, como *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.*, las cuales producen ácidos grasos de cadena corta (como el butirato) con propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, en la ERCA, especialmente en los estadios 4 y 5, esta composición se ve profundamente alterada: disminuyen las bacterias beneficiosas y se incrementan cepas patógenas productoras de ureasa, indoles y amoníaco, como *Escherichia coli* y otras *Enterobacterias*. Esta transición hacia un microbioma tóxico genera lo que se conoce como disbiosis urémica¹³.

El exceso de urea, característico de la ERCA, se difunde hacia la luz intestinal donde es transformada por bacterias ureolíticas en amoníaco y amonio, los cuales lesionan el epitelio intestinal, aumentan la permeabilidad de la barrera mucosa e inducen la translocación de endotoxinas y metabolitos hacia la circulación sistémica. Este fenómeno, conocido como "intestino permeable" (leaky gut), contribuye a la endotoxemia crónica, una condición que activa vías inflamatorias sistémicas e incrementa el riesgo cardiovascular, el deterioro cognitivo y la progresión a enfermedad renal terminal¹³.

Entre los metabolitos más relevantes destacan el indoxil sulfato, el p-cresil sulfato y el trimetilamina-N-óxido (TMAO), compuestos derivados del metabolismo bacteriano de aminoácidos y otros nutrientes. Estos productos no solo aumentan en la sangre a medida que avanza la enfermedad renal, sino que también se asocian con rigidez arterial, calcificación vascular, resistencia a la insulina y disfunción endotelial¹³.

Frente a este panorama, las intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la microbiota intestinal han cobrado creciente relevancia. Según Sturov y colaboradores, una de las estrategias más prometedoras es la implementación de una dieta baja en proteínas, idealmente con un mayor contenido vegetal y rico en fibra prebiótica, que favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas y reduce la carga de metabolitos nitrogenados. A ello se suman el uso de prebióticos y probióticos como herramientas no farmacológicas que pueden restaurar la diversidad microbiana, mejorar la integridad intestinal y reducir la síntesis de toxinas urémicas¹³.

Los prebióticos, componentes no digeribles de los alimentos como inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), estimulan selectivamente el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos. Estos aditivos han demostrado reducir la concentración intestinal de amoníaco y sulfatos, así como mejorar el tránsito intestinal y reducir la inflamación. En paralelo, los probióticos, ya sean en forma de suplementos o alimentos fermentados, ofrecen cepas vivas que contribuyen a restablecer el equilibrio de la microbiota y a reforzar la función inmunológica de la mucosa intestinal. Estudios clínicos preliminares han

demonstrado que su uso puede disminuir los niveles plasmáticos de indoxil sulfato y p-cresil sulfato en pacientes con ERCA¹³.

Otro enfoque emergente es el empleo de adsorbentes orales que capturan toxinas intestinales antes de su absorción sistémica, como el carbón activado o las resinas de intercambio catiónico, aunque su uso clínico requiere mayor validación. También se investiga el uso de trasplante de microbiota fecal en contextos más experimentales, aunque su aplicación en pacientes renales todavía es limitada por el riesgo de complicaciones infecciosas¹³.

En conjunto, las estrategias de corrección de la microbiota en la ERCA no solo persiguen mejorar parámetros bioquímicos, sino también reducir la carga inflamatoria y preservar la función renal residual. Además, estas intervenciones tienen un impacto potencial sobre la calidad de vida, reduciendo síntomas como la fatiga, el mal aliento, el estreñimiento y, posiblemente, el prurito urémico.

Conclusiones

La enfermedad renal crónica avanzada representa un reto significativo para los sistemas sanitarios a nivel mundial, con un impacto creciente en términos de morbilidad y costes asistenciales. Su abordaje requiere un enfoque integral, multidisciplinar y basado en la evidencia, que permita optimizar la detección precoz, el tratamiento de complicaciones y la preparación adecuada para el tratamiento renal sustitutivo cuando sea necesario.

Además, como conclusión se puede destacar que el prurito asociado a la ERCA es mucho más que una molestia superficial, ya que constituye un marcador indirecto de inflamación, disfunción metabólica y mal control de la enfermedad. Su identificación y tratamiento precoz debe ser una prioridad en las unidades de Nefrología, tanto por el potencial que tiene para empeorar la evolución clínica como por el deterioro que impone en la calidad de vida. Las guías clínicas deberían integrarlo como un parámetro a monitorizar en el seguimiento del paciente con ERCA, y las intervenciones terapéuticas deben personalizarse de acuerdo con la compleja fisiopatología que este síntoma refleja.

Finalmente, el abordaje del estado inflamatorio y la disbiosis intestinal en pacientes con ERCA representa un campo emergente y prometedor, que exige un enfoque interdisciplinario entre nefrología, nutrición y gastroenterología. La integración de estas estrategias dentro del tratamiento conservador podría retrasar la necesidad de terapia sustitutiva, disminuir la morbilidad asociada y ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad renal.

Referencias

1. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. *Aten Primaria*. 2014;46(9):501-519. doi:10.1016/j.aprim.2014.09.002
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745
3. Caro Domínguez Carmen, Garrido Pérez Luis, Sanz Turrado María. Influencia de la consulta de enfermedad renal crónica avanzada en la elección de modalidad de terapia renal sustitutiva. *Enferm Nefrol* [Internet]. 2016 Dic [citado 2025 Abr 23] ; 19(4): 318-329. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842016000400003&lng=es.
4. Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1020-1022. doi:10.1681/ASN.2016121374
5. de Francisco ALM, Sellares VL. Enfermedad renal crónica. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. *Nefrología al día* [Internet]. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/654>
6. Solis-Jimenez F, Perez-Navarro LM, Cabrera-Barron R, et al. Effect of the combination of bumetanide plus chlorthalidone on hypertension and volume overload in patients with chronic kidney disease stage 4-5 KDIGO without renal replacement therapy: a double-blind randomized HEBE-CKD trial. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):316. Published 2022 Sep 20. doi:10.1186/s12882-022-02930-4
7. Agarwal P, Garg V, Karagaiah P, Szepietowski JC, Grabbe S, Goldust M. Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus. *Toxins (Basel)*. 2021;13(8):527. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/toxins13080527
8. Zarantonello D, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Brunori G. Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(1):97-107. doi:10.1097/MNH.0000000000000670
9. Varughese S, Agarwal SK, Raju TR, Khanna T. Options of Renal Replacement Therapy in CKDu. *Indian J Nephrol*. 2020;30(4):261-263. doi:10.4103/ijn.IJN_396_19
10. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(22):2021-2032. doi:10.1056/NEJMoa2210639
11. Mori K. Maintenance of Skeletal Muscle to Counteract Sarcopenia in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Especially Those Undergoing

- Hemodialysis. *Nutrients*. 2021;13(5):1538. Published 2021 May 2. doi:10.3390/nu13051538
12. Isaka Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients*. 2021;13(4):1205. Published 2021 Apr 6. doi:10.3390/nu13041205
13. Sturov NV, Popov SV, Belikov II. Gut Microbiota and the Ways to Correct it in Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol*. 2023;33(3):162-169. doi:10.4103/ijn.ijn_469_21
14. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3013. doi:10.1097/MD.0000000000003013
15. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
16. Elliott MD, Marasa M, Cocchi E, et al. Clinical and Genetic Characteristics of CKD Patients with High-Risk APOL1 Genotypes. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(5):909-919. doi:10.1681/ASN.0000000000000094
17. Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharm J*. 2016;24(4):494-505. doi:10.1016/j.jsps.2015.01.009
18. Lo R, Narasaki Y, Lei S, Rhee CM. Management of traditional risk factors for the development and progression of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2023;16(11):1737-1750. Published 2023 Apr 26. doi:10.1093/ckj/sfad101
19. Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136-144. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328
20. Pike M, Stewart TG, Morse J, et al. APOL1, Acid Load, and CKD Progression. *Kidney Int Rep*. 2019;4(7):946-954. Published 2019 Apr 4. doi:10.1016/j.ekir.2019.03.022
21. Maringhini S, Zoccali C. Chronic Kidney Disease Progression-A Challenge. *Biomedicines*. 2024;12(10):2203. Published 2024 Sep 27. doi:10.3390/biomedicines12102203