

Revista Nefrología Argentina | ISSN 2591-278X

Año 2023 | Volúmen 21 | Nro. 5

Progresión de enfermedad renal crónica. Mecanismos fisiopatológicos y nuevos.

Autores:

Monkowski M; Lombi F; Trimarchi H.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y
NUEVOS ENFOQUES TERAPEUTICOS

Autores: Monkowski M¹, Lombi F², Trimarchi H³

¹: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

²: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

³: Servicio de Nefrología, jefe de Servicio de Nefrología y Trasplante Renal Hospital Británico
de Buenos Aires, Argentina.

Título abreviado: Progresión ERC

Dirección postal: Dr. Matías Monkowski, Servicio de Nefrología
Hospital Británico, Perdriel 74, 1280, Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 43046400 Int. 2553/4

e-mail: matias.mnk@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reconocida por el incremento en los costos de la salud a nivel mundial. A través de su efecto sobre el riesgo cardiovascular y la enfermedad renal crónica terminal, impacta de forma directa sobre la morbimortalidad. El manejo clásico de estos pacientes incluye el control de la presión arterial, manejo óptimo de la diabetes mellitus (DM), tratamiento de la proteinuria, evitar el consumo de nefrotóxicos y reducir el riesgo cardiovascular. Independientemente de la causa, la ERC se caracteriza por reducción en la capacidad de regeneración renal, daño microvascular, estrés oxidativo e inflamación, resultando en fibrosis y daño progresivo e irreversible con pérdida de masa nefronal. En la actualidad, resulta un desafío conceptual y práctico actuar directamente sobre la fibrosis renal. Las terapias actuales tienen un efecto limitado sobre la fibrosis, y solamente algunas tienen un efecto únicamente en enlentecer la progresión y no en evitarla o detenerla. Algunos nuevos tratamientos como los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los antagonistas no esteroideos del receptor de mineralocorticoide han mostrado enlentecer el deterioro de la tasa de filtrado glomerular (TFG), sumados a los ya previamente utilizados bloqueadores del SRA como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina tipo II (ARAII). Una serie de enfoques terapéuticos novedosos dirigidos a los reguladores epigenéticos de la inflamación y fibrosis que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en fase II y III, podrían proporcionar una actividad regulatoria simultánea que regule de manera coordinada distintos aspectos de la progresión de ERC.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, fibrosis, sistema renina-angiotensina, proteinuria.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) has been recognized as a leading public health problem worldwide. Through its effect on cardiovascular risk and end-stage kidney disease, CKD directly affects the global burden of morbidity and mortality. Classical optimal management of CKD includes blood pressure control, management of diabetes, treatment of proteinuria, avoidance of nephrotoxins and cardiovascular risk reduction. Regardless of its cause, CKD is characterized by reduced renal regeneration capacity, microvascular damage, oxidative stress and inflammation, resulting in fibrosis and progressive and irreversible nephron loss. However, there are conceptual and practical challenges to directly targeting kidney fibrosis. Current therapies have limited effectiveness and only delay disease progression. Some new drugs such as sodium-glucose-cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist have shown to slow the decline of glomerular filtration rate (GFR), as well as angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB). An array of novel therapeutic approaches targeting epigenetic regulators of fibrosis are now undergoing phase II or phase III trial and might provide simultaneous regulatory activity that coordinately regulate different aspects of CKD progression.

Key words: chronic kidney disease, fibrosis, renin-angiotensin system, proteinuria.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como pérdida de la función renal progresiva e irreversible evidenciada por una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, persistencia de manifestaciones estructurales sugestivas de daño renal (proteinuria, daño histológico, sedimento urinario activo, anormalidades estructurales, trasplante renal) o ambas, por un periodo de al menos 3 meses¹. Es una entidad con un impacto significativo e in crescendo en los costos de salud a nivel mundial, en relación a que una caída progresiva de la TFG se asocia a incremento en el riesgo cardiovascular, hospitalizaciones, disfunción cognitiva y mortalidad general². La prevalencia de ERC varía de acuerdo al área geográfica, encontrándose en torno a un 10-20%, con mayor frecuencia en países desarrollados, explicado en parte por la mayor edad de la población y mayor expectativa de vida, además de un incremento en la prevalencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad³. Independientemente de la causa, la ERC se caracteriza por pérdida nefronal progresiva e irreversible, manifestada histológicamente por fibrosis. La misma se manifiesta desde el punto de vista histológico con esclerosis glomerular y fibrosis tubulointersticial⁴. En los últimos años se han investigado nuevas vías generadoras o amplificadoras de inflamación y fibrosis y sus potenciales tratamientos. Estas estrategias incluyen modulación de la inflamación, inhibición de factores de crecimiento pro-fibróticos y regulación sobre factores epigenéticos⁵. En esta revisión abordaremos las principales causas de progresión de ERC, las vías de señalización molecular implicadas, biomarcadores de progresión y terapéuticas actuales y futuras.

CAUSAS DE ERC Y SU PROGRESIÓN

Estimar la evolución y progresión de la TFG en pacientes con ERC es difícil de predecir en cada paciente. Este fenómeno implica que existen una variedad amplia de factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la ERC. Cada uno conlleva un riesgo de daño y progresión distinto, incluso entre cada paciente, y cada uno de ellos tienen un manejo y pronóstico diferente. Varían desde enfermedades sistémicas con impacto renal hasta patologías específicamente renales, y desde entidades de origen tanto congénito como adquirido. En muchos de los pacientes se solapan entre sí y contribuyen al daño crónico más de una de las siguientes. En la imagen 1 se resumen las principales causas.

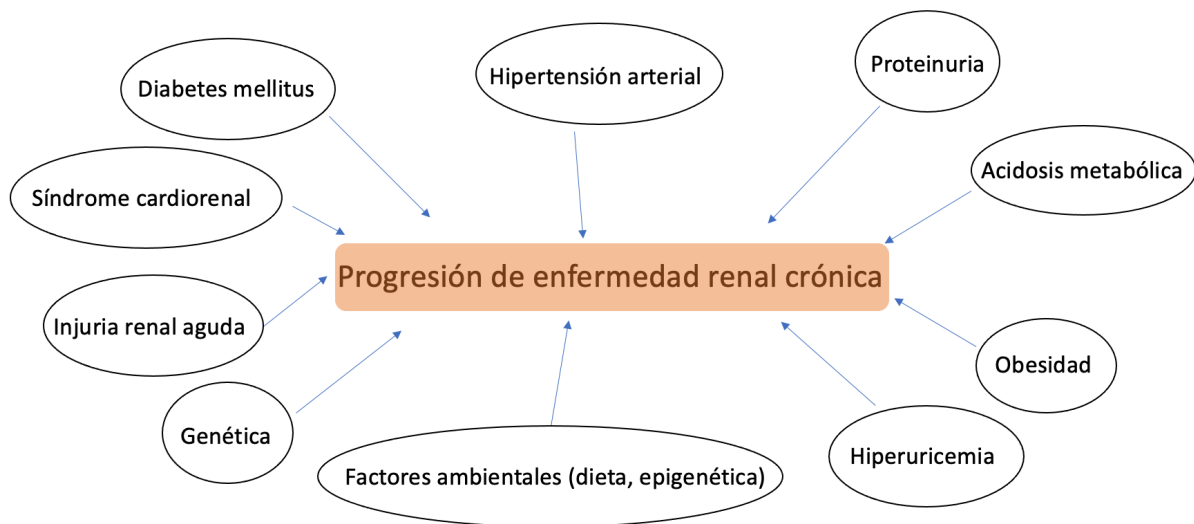


Imagen 1: Causas principales de ERC y su progresión.

Diabetes mellitus (DM)

Es la etiología más frecuente de ERC en el mundo. La enfermedad renal diabética (ERD) sucede habitualmente en pacientes con mal control glucémico y hasta en el 30-40% de pacientes con adecuado control glucémico. Esto último reafirma el concepto que la misma sugiere una patogénesis compleja y multifactorial⁶. Factores de riesgo para ERD son: Diagnóstico a edades tempranas, hipertensión arterial (HTA), obesidad, proteinuria y antecedentes familiares⁷. Se suele manifestar clínicamente con proteinuria, HTA y enfermedad renal progresiva, mientras que del punto de vista histopatológico se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), expansión de la matriz mesangial, y con la progresión de la enfermedad aparece la glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con atrofia tubular (FIAT)⁸. La fisiopatología

se puede dividir en mecanismos hemodinámicos y metabólicos. Entre los primeros, uno de los más estudiados y utilizado como *target* terapéutico es el sistema renina-angiotensina (SRA). Tiene implicancia su activación tanto sistémica como intrarenal. La angiotensina II incrementa la presión intraglomerular por su efecto vasoconstrictor principalmente eferente e incrementa la permeabilidad de la MBG, lo que predispone a proteinuria. A su vez, activa a nivel renal una serie de mecanismos oxidativos/inflamatorios que predisponen al desarrollo de daño y fibrosis como: MAP kinasas, JAK, NADPH oxidasa, STAT, RhoA/Rho kinasa. La aldosterona activa las vías profibróticas y proinflamatorias del MCP-1 y NF-kB^{9,10}. Por otro lado, otro sistema responsable de la progresión de la ERC en pacientes con DM es el de las endotelinas, principalmente la endotelina-1, considerado el más potente vasoconstrictor renal con propiedades proinflamatorias, mitogénicas y profibróticas¹¹. Cierta evidencia asocia la urotensina II en la activación de vías proinflamatorias y profibróticas como la del TGF-β.

Dentro de los mecanismos de daño renal se incluyen la activación de ciertas vías metabólicas. Los estados hiperglucémicos son responsables de la mayoría. Por ejemplo, la glucosa en exceso gatilla la sobreproducción de superóxido y algunos radicales libres de oxígeno (RLO). La acumulación de los mismos a nivel intracelular produce daño en componentes celulares críticos como proteínas y ADN, llevando a la disfunción mitocondrial, celular y muerte, además de activar ciertas vías como NF-kB y generación de productos de glicación avanzada (AGES). Estos últimos incluyen la glicación avanzada de grupos amino en proteínas y aminoácidos (AA), provocando modificaciones no enzimáticas. Esta reacción está influenciada por varios factores entre ellos las elevadas concentraciones de glucosa intracelular, pH y el tiempo de evolución de la DM. Las consecuencias de la modificación proteica por los AGEs son numerosas. Entre ellos, podemos destacar que estos tienen efecto en las interacciones matriz-matriz, célula-célula y célula-matriz. Esto se asocia a engrosamiento de tejidos, entre ellos, los más relevante es el engrosamiento de la MBG y vasos sanguíneos, resultando en daño renal progresivo e HTA¹². Por otro lado, los AGEs interfieren con la homeostasis celular vía interacción con sus receptores (RAGES). Estos tienen un rol importante en la activación de vías proinflamatorias como NADPH oxidasa, generación de RLO y disfunción mitocondrial, producción de citocinas como MCP-1, TGFβ1, VEGF y CTGF¹³. Los tratamientos para estos pacientes con el objetivo de reducir o enlentecer la progresión de la ERC incluyen principalmente los inhibidores del SRA y más recientemente los iSGLT2. Ambos serán abordados más adelante en esta revisión.

Hipertensión arterial (HTA)

La prevalencia de HTA en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es del 80-85%, muy superior respecto a la estimada para la población general (28.5%)¹⁴. La HTA es la segunda causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT), solo por detrás de la DM¹⁵. Sin embargo, el riesgo de daño renal en pacientes con HTA esencial es bajo (menor a 0.5%), de manera que los pacientes con injuria y progresión de ERC secundario a HTA suelen tener otros factores de riesgo asociados como por ejemplo diabetes mellitus, ERC y edad avanzada, entre otros. Esto tendría relación estrecha con la pérdida en la capacidad autorregulatoria pre-glomerular, cuyo objetivo principal es regular la transmisión de la presión arterial sistémica (PAS) para evitar que esta sea transmitida al glomérulo; por lo tanto se produce vasoconstricción pre-glomerular a nivel de la arteriola aferente y vasodilatación de la arteriola eferente, para mantener un flujo sanguíneo renal, tasa de filtrado glomerular y presión hidrostática del capilar glomerular constante y así proteger al glomérulo de barotrauma, isquemia glomerular y esclerosis¹⁶. Hay suficiente evidencia para relacionar el grado de FIAT con el monitoreo ambulatorio de PA de 24 horas, principalmente en aquellos con HTA no controlada, HTA resistente e incluso en pacientes normotensos con patrón non-dipper¹⁷. Por lo expuesto anteriormente, la mayoría de los pacientes con HTA esencial no suelen progresar a ERCT, sino que a lo sumo pueden tener una evolución muy lenta hacia una nefroesclerosis benigna, producto de engrosamiento y esclerosis de vasos renales de resistencia, sin afectación de capilares glomerulares^{18,19}. La ERCT ocurre en pacientes con HTA y alguno de los siguientes factores: Genéticamente predispuestos (afro-americanos), ERC, edad avanzada, HTA persistente por encima de los mecanismos autorregulatorios renales (PAS mayor o igual a 160 mm Hg), todos relacionados a alteraciones en la autorregulación renal, con lesión persistente por barotrauma a nivel capilar glomerular y pérdida progresiva de los mismos, llamado nefroesclerosis maligna^{20,21}. La estrategia terapéutica inicial recomendada para pacientes con HTA y ERC es IECA o ARAll con bloqueante cálcico o IECA/ARAll con un diurético tiazídico²². Las guías KDIGO sugieren mantener una tensión arterial sistólica (TAS) menor o igual a 120 mm Hg en pacientes con HTA y ERC²³. La evidencia no es clara respecto al objetivo de TA en estos pacientes, dado que otros consensos sugieren TAS < 140 mm Hg como objetivo en pacientes ERC y <130 mm Hg en pacientes con ERC y proteinuria²⁴.

Proteinuria

Además de ser un marcador independiente de enfermedad renal y cardiovascular, se ha estudiado que la proteinuria es, independientemente de la causa, un factor patogénico independiente de progresión de enfermedad renal. Puede inducir daño progresivo tanto a nivel glomerular como tubular, a través de diversos mecanismos, generalmente cuando la proteinuria es persistente y de al menos 1 gramo/día. Las proteínas filtradas y acumuladas en la región mesangial pueden causar daño celular, proliferación, con incremento de la matriz mesangial, produciendo glomeruloesclerosis progresiva, a través de la sobreexpresión del proto-oncogén c-fos, c-jun, producción de la proteína-1 quimiotáctica específica de macrófagos (MCP-1) y PDGF²⁵. El daño tubular progresivo inducido por proteinuria incluye otras cuantas vías. La exposición celular proximal de proteínas plasmáticas como IgG, transferrina y albúmina provoca liberación de moléculas profibróticas y proinflamatorias como RANTES, MCP-1 y endotelina -1, resultando en reclutamiento de células inflamatorias como monocitos y linfocitos T, generando inflamación y fibrosis a través de vías como angiotensina II, TGF- β y NF- κ B, como parte del mecanismo de transición epitelio-mesenquimal. Otros mecanismos involucrados incluyen la producción excesiva de superóxido por parte de albumina e IgG en células tubulares proximales y la formación del inflamasoma NLR, quienes estimulan la liberación de IL-1b e IL-18²⁶. La megalina, una glicoproteína transmembrana que une y endocita proteínas en el TCP para proteólisis, cuando se encuentra sobreexpresada por proteinurias persistentes, activa alguna de las señales intracelulares que gatillan la regulación de genes transcripcionales que terminan codificando para proteínas profibróticas y proinflamatorias mencionadas anteriormente²⁵. El tratamiento debería ser el de la patología proteinúrica en particular. Sin embargo, el tratamiento antiproteinúrico, independientemente de la causa puede enlentecer la progresión de la ERC por reducir su toxicidad renal. Los más frecuentemente utilizados con este fin son los IECA/ARAII, antagonistas del receptor de mineralocorticoide, inhibidores del SGLT2 (iSGLT2), sumado a medidas higiénico-dietéticas como ajuste de TA, peso, dieta hiposódica, dieta hipoproteica y cese tabáquico.

Síndrome cardiorenal (SCR)

La prevalencia de ERC en pacientes con insuficiencia cardíaca es de un 45-63%. Dentro de los 5 tipos de SCR, el que está asociado más frecuentemente a progresión de ERC es el SCR tipo II. La fisiopatología del SCR tipo II difiere según si se trata de un paciente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) o preservada (ICFEp). En el caso de los cardiópatas con ICFEr, son pacientes más frecuentemente hombres con cardiopatía coronaria y cardiopatía isquémico-necrótica y principalmente disfunción sistólica, caída del gasto cardíaco con activación del sistema neurohumoral, lo que contribuye al mecanismo de daño renal, fibrosis y progresión de ERC²⁷. Distinta es la fisiopatología de aquellos con ICFEp. Ocurre típicamente en mujeres, obesas, con enfermedad renal crónica, presentando disfunción diastólica con remodelado concéntrico del VI. No es tan relevante en esta variante la activación neurohumoral pero si hay asociación con otros mecanismos como incompetencia cronotrópica, disfunción endotelial, estrés oxidativo, inflamación y congestión renal y sistémica²⁸. El tratamiento farmacológico demostró ser modificador de enfermedad, más efectivo en reducir la progresión del daño cardiorenal en pacientes con ICFEr que aquellos con ICFEp. Tienen en su mayoría como *target* el sistema neurohumoral como son IECA/ARAII, sacubitrilo/valsartán, betabloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoide. Mas recientemente, con el advenimiento de los iSGLT2 se abrió una nueva posibilidad de protección cardiorenal, incluso en pacientes con ICFEp.

Acidosis metabólica

Es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal, sobre todo en aquellos con TFG menor a 45 ml/min/1.73 m². Múltiples líneas de evidencia sugieren que los mecanismos de adaptación renal que se ponen en marcha ante una caída progresiva de la TFG, con el objetivo de mantener la excreción de ácidos y la homeostasis ácido-base, puede causar daño renal. Una de esas consiste en el incremento en la producción renal de NH₃. Elevados niveles tisulares de NH₃ promueven la activación de la vía alterna del complemento tisular renal, lo que provoca inflamación y FIAT²⁹. Otro mecanismo estudiado es el que involucra a la endotelina. La endotelina 1 (ET-1) favorece la excreción de ácidos estimulando el intercambiador Na⁺/H⁺, disminuyendo la secreción de bicarbonato distal. Sin embargo, la ET-1 es un potente vasoconstrictor sistémico y renal, e induce inflamación, estrés oxidativo y acumulación de matriz extracelular, contribuyendo a la fibrosis tubulointersticial³⁰. El tercer mecanismo compensador con efectos deletéreos que se activa en la acidosis metabólica es el SRA, con

la angiotensina II como efector final, con el objetivo inicial de incrementar la eliminación distal de protones, pero quien en definitiva termina contribuyendo a la inflamación y fibrosis intersticial. De estos mecanismos surge la evidencia de que el tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio reduce la progresión de la ERC, como se observó en el trabajo de Brito-Ashurst³¹, un estudio randomizado de 134 participantes con ERC estadio IV-V y concentraciones de bicarbonato sérico entre 17-19 mEq/L. Aquellos tratados con bicarbonato de sodio tuvieron un riesgo relativo francamente menor de progresar a ERCT respecto de los no tratados (RR 0.13, IC 95%) después de 2 años de seguimiento. El tratamiento inicial sugerido es con bicarbonato de sodio, con dosis de 650 mg dos veces al día (15 mEq HCO₃) para pacientes con valores entre 19-21 mEq/L, y de 1300 mg de bicarbonato de sodio (30 mEq) dos veces al día con valores menores o iguales a 18 mEq/L³².

Dieta

Su relación con la progresión de ERC hay que basarlo en 3 ejes: Manejo de la dieta proteica, consumo de sodio y consumo de fósforo. Respecto a la primera, un exceso de carga nutricional aminoacídica provoca vasodilatación arteriolar aferente, incrementando la presión intraglomerular, resultando en hiperfiltración e incremento del flujo plasmático renal (FPR), contribuyendo este mecanismo a la progresión de ERC³³. Los beneficios renales de una dieta restringida en proteínas han sido ampliamente estudiados. En general, el balance es a favor de restringir la dieta proteica³⁴. Las guías KDOQI recomiendan, en pacientes no diabéticos con ERC estadios III-V, restricción proteica a < 0.6 g/kg/día para reducir el riesgo de progresión de ERC con alto nivel de evidencia (IA)³⁵.

Respecto al elevado consumo de sodio, este se asocia con sobrecarga de volumen y HTA, dos predictores de progresión de ERC y remodelado cardiovascular. La restricción en el consumo de sodio no solo demostró reducción de ambos parámetros, sino que además se asoció a reducción en la proteinuria, agregando otro beneficio en estos pacientes³⁴. Las guías KDOQI recomiendan con grado de evidencia IB, en adultos con ERC estadios III-V y trasplantados renales, limitar el consumo de sodio a <2.3 g/d (< 100 mmol/d)³⁵. El elevado consumo de fósforo se ha asociado a eventos adversos cardiovasculares y progresión de ERC. Resulta razonable disminuir su consumo para llevarlo a valores séricos normales. Si bien la evidencia no es del todo concluyente, basar una dieta mediterránea y dieta DASH parece tener beneficios en los pacientes con ERC, así como una dieta típica occidental (rica en grasas saturadas, carnes rojas y alimentos procesados) se ha asociado con un incremento en el riesgo de progresión y

albuminuria³⁶.

Obesidad

Está relacionada fuertemente con la ERC, tanto su aparición como progresión. Hsu et al.³⁷ demostraron que pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² evidenciaron un riesgo 7 veces mayor de padecer ERC que aquellos con IMC < 40 kg/m². La fisiopatología de la ERC relacionada a obesidad se puede dividir en: mecanismos hemodinámicos y mecanismos inflamatorios. Respecto al primero, el descenso en el flujo plasmático renal debido al incremento del IMC (> 30 kg/m²) resulta en un aumento en la fracción de filtración, la cual aumenta linealmente con el aumento del IMC. Este intento por mantener la tasa de filtrado glomerular es el resultante de vasoconstricción arteriolar eferente o vasodilatación arteriolar aferente, lo cual, prolongado en el tiempo resulta en hipertensión/hiperfiltración glomerular, con la consecuente albuminuria, proteinuria y glomeruloesclerosis progresiva³⁸. Parte de la fisiopatología se explica por la activación del SRA y síntesis de leptina por parte de adipocitos, lo que activa el sistema simpático. Se observó también síntesis por parte de adipocitos de dimetil arginina, un potente inhibidor endógeno de óxido nítrico, resultando en déficit de vasodilatación eferente, incrementando aún más la presión intraglomerular³⁸. El mecanismo inflamatorio se explica por la capacidad de los adipocitos de sintetizar citocinas (también llamadas adipocinas), como IL-6, TNF-alfa y procalcitonina. Estas han sido implicadas en la patogénesis de la ERC asociada a la obesidad, aunque no se conoce bien su fisiopatología. Limitada es la información acerca de los beneficios de la cirugía bariátrica en estos pacientes. Lo que sí está claro es que dicha cirugía conlleva un riesgo incrementado en pacientes con ERC estadio V.

Hiperuricemia

Son muchos los mecanismos fisiopatogénicos que asocian la hiperuricemia con el daño renal. El más popular está representado por el depósito renal de cristales de urato monosódico (la sobresaturación se suele dar con valores mayores a 6.5 mg/dl). Otros mecanismos descritos están relacionados con el estrés oxidativo intracelular, disfunción mitocondrial, disfunción endotelial, estimulación del SRA local con inducción de fibrosis renal³⁹. A su vez, el ácido úrico estimula la transcripción de factores de crecimiento y NF-κB intracelular y sustancias vasoactivas como endotelina, y tromboxano, así como descenso en el óxido nítrico, lo que empeora la disfunción endotelial. Estos mecanismos correlacionan con hallazgos de FIAT y

glomeruloesclerosis en biopsias renales de pacientes con hiperuricemia⁴⁰.

No es claro al día de hoy si hay beneficios renales en el tratamiento farmacológico para descender niveles de ácido úrico. Recientemente se publicaron dos estudios, el CKD-FIX⁴¹ y el PERL trial⁴². En ambos estudios no se demostró beneficios renales en términos de retardo en la caída de la TFG, PA, albuminuria con el tratamiento con allopurinol. Sin embargo, en ninguno de los dos estudios se incluyeron pacientes con diagnóstico de gota. Esto resulta de gran relevancia debido a que la aparición de cristales de ácido úrico tisular (articulaciones, piel, riñones) es más comúnmente frecuente de observar en pacientes con historia de gota, lo que representa además una población con un significativo porcentaje de pacientes con ERC (al menos 1/3)³⁹. Esta decisión de no incluirlos en los *trials* tiene que ver con una decisión ética de no asignarle placebo a paciente con gota. De esta manera, y en espera de estudios que incluyan este tipo de pacientes, justamente es esta la población que podría beneficiarse de tratamientos reductores de ácido úrico sérico con el objetivo de enlentecer la progresión de ERC. Siguiendo esta línea, las guías japonesas de gota recomiendan tratar pacientes con hiperuricemia asintomática con valores a partir de 8 mg/dl con complicaciones asociadas como ERC, urolitiasis, HTA, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y síndrome metabólico o pacientes con valores mayores a 9 mg/dl independientemente de sus factores de riesgo⁴³.

Injuria renal aguda (IRA)

Es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados (20%) y más frecuente aun en aquellos internados en unidad de cuidados intensivos (UCI) (hasta el 50%). La IRA y la ERC son dos síndromes interconectados entre sí, siendo la IRA un factor de riesgo para ERC y su progresión, y la ERC un factor de riesgo para IRA⁴⁴. Se estima que los pacientes con IRA tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar ERC y 3 veces de desarrollar ERCT⁴⁵. Dentro del espectro de pacientes con IRA, aquellos con mayor riesgo de evolucionar a ERC son los que se presentan con enfermedad renal aguda (ERA). Esta última se define, según el 16to consenso ADQI, como injuria renal que persiste entre 7-90 días⁴⁶. La fisiopatología que explica la transición de IRA – ERA – ERC tiene una relación estrecha con la persistencia o no del daño renal, así como los mecanismos de reparación y regeneración tubular.

Respecto a este último concepto, en términos generales, la IRA suele tener como *target* a las células tubulares, las cuales tienen una capacidad prodigiosa de reparación y regeneración. Numerosos estudios han demostrado que la reparación y regeneración maladaptativa con la consecuente alteración en la recuperación renal juegan un papel fundamental en la

transición IRA-ERA-ERC, por la migración a un fenotipo fibroso⁴⁷. En condiciones habituales, los fibroblastos residentes generan un *crossstalk* con el epitelio tubular, produciendo migración celular, promoviendo la regeneración tubular⁴⁸. Sin embargo, en condiciones patológicas, en el proceso de reparación maladaptativa se propone que se dan algunas condiciones en el microambiente que generan transición epitelio-mesenquimal con la consecuente fibrosis renal como lo son: Detención del ciclo celular en la fase G2/M persistente, activación patológica de vías pro-inflamatorias y pro-fibróticas como Wnt, Hedgehog y Notch, JNK, TGF-beta, SNAI1, SMAD3, TWIST1, entre otras, injuria endotelial con la posterior rarefacción y regresión de capilares peritubulares, disfunción mitocondrial provocando exceso de radicales libres de oxígeno, disfunción en la diferenciación fagocítica y respuesta inmune disfuncional con un balance a favor de las vías proinflamatorias⁴⁷.

Independientemente del tratamiento de la causa específica de IRA, medidas generales para evitar la persistencia de la injuria son: Optimización volumétrica y hemodinámica, control glucémico, evitar medicación nefrotóxica en la medida de lo posible (por ejemplo, evitar la combinación vancomicina-piperacilina/tazobactam), ajustar medicación a función renal, mantener presión arterial media mayor en pacientes hipertensos⁴⁹.

Nefrolitiasis

Incrementa el riesgo de progresión de ERC, y está reportado como su causa en el 2-3% de los casos⁵⁰. Este fenómeno resulta no solo de la injuria provocada por la litiasis en sí, sino que estos pacientes a lo largo de su vida están expuestos a diversos factores de daño renal como: uso de antiinflamatorios nefrotóxicos para el manejo del dolor, menor ingesta hídrica, dietas mayormente hiperproteicas, sepsis urinaria recurrente, anomalías estructurales del tracto urinario, exposición a medios de contraste para imágenes. Particularmente, las litotricias tanto extracorpóreas como endoureterales inducen injuria del parénquima renal, inflamación y fibrosis⁴⁹. Dentro de las distintas causas, los pacientes con litos de cistina conllevan el mayor riesgo de progresión de ERC, seguido por aquellos con litos de ácido úrico y estruvita⁵¹. Algunas nefropatías congénitas se presentan con nefrolitiasis como hiperoxaluria primaria, cistinuria, enfermedad de Dent.

Causas genéticas

También consideradas dentro de las causas de ERC de causa desconocida. Requieren de alta sospecha diagnóstica y resulta relevante recabar el historial clínico familiar de forma exhaustiva. La realización de estudios genéticos dirigidos a la sospecha clínica nos aporta el diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos. Lo abordaremos del punto de vista histopatológico en enfermedades renales de origen genético glomerular y tubular.

GLOMERULARES:

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS): Considerada una lesión histológica y no una enfermedad renal *per se*. Responsable del 5-20% de casos de ERCT⁵². El diagnóstico genético específico se estima en alrededor del 11%. Se suele presentar como proteinuria seguido de deterioro progresivo de función renal, con o sin síndrome nefrótico, típicamente refractario a corticoides e inmunosupresores. Su evolución es variable. Las mutaciones más frecuentemente descritas, la mayoría relacionada a genes que codifican para proteínas podocitarias, son: nefrina (NPHS1), podocina (NPHS2), alfa-actinina-4, CD2AP, TRPC6 y LAMB2⁵³.

- **Enfermedad de Alport:**

Consiste en mutaciones genéticas que afectan al colágeno tipo IV, presentándose con afectación renal, ocular y auditiva. El 85% está ligado al cromosoma X y el 15 % se presenta de forma autosómica. La lesión inicial consiste en el engrosamiento de la MBG vista por microscopía electrónica, pudiendo observarse posteriormente lesiones compatibles con GEFS, y posteriormente FIAT. Suele afectar a hombres más severamente que a mujeres, quienes tienden a progresar a ERCT más rápidamente, entre la 2da y 3er década de la vida⁵³.

- **Enfermedad de Fabry:**

Es una enfermedad genética multisistémica ligada al cromosoma X, resultando en la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa, provocando la acumulación de globotriaocilceramida en los lisosomas de distintos órganos, entre ellos corazón, sistema nervioso periférico, piel (angioqueratomas) y riñón. Clínicamente a nivel renal se caracteriza por proteinuria progresiva debido a su acumulación y posterior disfunción a nivel podocitario, con posterior deterioro del filtrado glomerular. También puede afectar histológicamente al endotelio glomerular, epitelio tubular y mesangio. La lesión final con la progresión de la enfermedad es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria hasta llegar al patrón difuso y

global⁵⁴. El tratamiento con reposición enzimática estabiliza la enfermedad y enlentece su progresión, aunque no genera su cura definitiva. Su progresión a ERCT es variable⁵³.

TUBULARES

- **Enfermedad poliquística autosómica dominante (ADPQD):**

Es la principal causa genética de ERCT⁵⁵. En la mayoría de los casos la mutación es en PKD1 y PKD2. Puede haber manifestaciones renales (hematuria, dolor en flancos, poliuria, HTA, infecciones urinarias) o extrarrenales (aneurismas cerebrales, enfermedad valvular cardíaca). Se han estudiado múltiples vías de señalización en la fisiopatología de la progresión de ERC en esta entidad, especialmente la vía del AMPc, jugando un rol clave en la cystogénesis⁵⁶. Medidas generales incluyen dieta hiposódica, hipoproteica y utilización de IECA/ARAII. En la actualidad, está indicada la utilización de inhibidores del receptor V2 (vaptanes) en pacientes menores a 55 años con una TFG estimada > 25 ml/min/1.73m². Esta terapéutica podría retrasar la progresión de ERC disminuyendo la formación de quistes⁵⁷.

- **Enfermedad poliquística autosómica recesiva (ERPQAR):**

Es causada por variantes en PKHD1, la cual codifica para la fibrocistina, una proteína transmembrana. Es menos común, pero más severa que la ERPQAD, se tiene a presentar en la primera década de la vida e incluso puede ser detectada de forma prenatal⁵³.

- **Enfermedad renal tubulointersticial autosómica recesiva (ERTIAR):**

Conlleva el 5% de las causas de ERCT de causa monogénica. Se caracteriza por daño tubular progresivo con FIAT, y en algunos casos se observan microquistes y engrosamiento con lamelación de la MBG, sin afectación glomerular. Clínicamente se caracteriza por un sedimento urinario sin alteraciones, o en algunos casos proteinurias leves de origen tubular⁵³. Casi de forma inevitable progresa a ERCT, aunque la evolución es variable, pudiendo observarse entre los 17-75 años. Las mutaciones más frecuentemente observadas y estudiadas son: UMOD, MUC1, REN, HNF1B y SEC61A1. No existe tratamiento específico al momento. No se recomienda dieta hiposódica ni utilización de diuréticos, debido a que estos últimos podrían agravar la hiperuricemia⁵⁸.

FIBROSIS

Es el proceso normal reparativo tisular en respuesta a injuria, con el objetivo de preservar la integridad estructural y funcional de los distintos tejidos⁵⁹.

Sin embargo, su disregulación lleva al proceso patológico final de la reparación maladaptativa⁶⁰. Puede estar gatillado por múltiples y variados estímulos como trauma, infección, alteraciones metabólicas, autoinmunidad, inflamación, entre otros⁶¹. Como en otros órganos, la fibrosis renal juega un rol fundamental en el daño crónico, progresivo e irreversible. Puede afectar a todos los compartimentos, iniciando habitualmente a nivel tubulointersticial, expandiéndose hacia la vasculatura, reduciendo el flujo sanguíneo local, provocando glomeruloesclerosis. La fibrosis renal en sus distintos sectores histológicos representa la vía patológica común observada en prácticamente todas las nefropatías crónicas⁶².

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS Y PROGRESIÓN DE ERC. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MOLECULARES Y CELULARES RELACIONADAS

Sistema renina-angiotensina (SRA):

Reconocido por su función en el control del volumen extracelular y la presión arterial. Su activación crónica (tanto sistémica como tisular) tiene un rol fundamental en la patogénesis de ciertos procesos como HTA, enfermedad renal y cardiovascular crónica y fibrosis⁶³. La angiotensina II (ATII) es el componente más efectivo del SRA, siendo un importante inductor de la síntesis de colágeno, fibronectina, y un estimulador de la vía de señalización SMAD por un mecanismo independiente de TGF β . A su vez, la ATII también estimula la vía del TGF β 1, indicando su importancia en el desarrollo de fibrosis tisular^{64,65}. Otros mecanismos proinflamatorios y profibróticos que han sido estudiados y demostrados relacionados a la sobreactivación crónica del SRA son: Activación y transcripción de factores relacionados al NF- κ B y NRF-2, activación de vías como ERK, PI3K y JAK-STAT, estrés oxidativo, activación de CTGF y Gremlin vía TGF β 1⁵⁹. Como se abordará más adelante, el *target* terapéutico con el objetivo de inhibir este sistema y por ende reducir la activación de las diversas vías proinflamatorias y profibróticas que esta activa, es uno de los pilares en el tratamiento de la ERC, con el objetivo de enlentecer o detener la progresión de la ERC.

Injuria tubular y regeneración:

Las células epiteliales tubulares renales son metabólicamente muy activas, con una altísima actividad mitocondrial por la elevada demanda de ATP. Debido a esto, son células muy vulnerables a la injuria por hipoxia, tóxicos, proteinuria y alteraciones metabólicas. Se las divide en letales (culminan en la muerte celular) o subletales. Ambas activan procesos proinflamatorios y profibróticos. Una falla en los mecanismos regenerativos puede promover fibrosis renal y progresión de ERC⁵⁹.

Apoptosis: Forma de muerte celular programada. Genera formación de factores apoptogénicos por parte de la proteína p53, lo que finalmente activa a las caspasas que provocan apoptosis. Este mecanismo es un promotor de fibrosis. Actualmente, un estudio en fase III está investigando los beneficios de modular agentes apoptóticos como el p53 con QPI-1002, para reducir la incidencia, severidad y duración de la IRA post cirugía cardiovascular, tras observar resultados beneficios en fase II⁶⁶. Esto podría reducir la

progresión de IRA a ERC.

Necrosis regulada: Esta forma de muerte celular tiene un potencial inflamatorio mayor que la apoptosis. Su activación sostenida tras injuria celular es capaz de promover la transición IRA-ERC⁶⁷. La inhibición de la necroptosis vía RIPK1 y RIPK3 previene la fibrosis en estudios experimentales, reduciendo la activación de la vía del TGFβ1⁶⁸.

Autofagia: Proceso catabólico regulado que lleva organelas dañadas o componentes citoplasmáticos a lisosomas para su degradación y reciclado para mantener la homeostasis celular. Diversos estudios usando inhibición farmacológica de genes autofágicos confirmaron un rol protector en IRA, ERC e injuria podocitaria^{69,70}.

Arresto del ciclo celular

La parada del ciclo celular en G1 posterior a un episodio de injuria renal es un mecanismo protector que previene la replicación de ADN dañado⁷¹. Sin embargo, sostenido en el tiempo lleva a la senescencia celular y reparación maladaptativa a través de la activación de diversas vías profibróticas y proinflamatorias. En un estudio experimental, se demostró prevenir el arresto celular en la fase G2/M con un inhibidor del p53 (pifithrina-alfa o PIF-a) y posterior fibrosis, tras injuria tubular proximal, a través de *downregulation* en la expresión de ciertos genes profibróticos como TGFβ, CTGF, COL4A1, COL4A4⁷². La regulación del ciclo celular está siendo estudiada en la actualidad como un potencial *target* terapéutico en enfermedad renal.

Senescencia

Resulta del arresto permanente del ciclo celular. Es estimulado, entre otros, por el estrés oxidativo, injuria genotóxica y TGFβ. Las células senescentes conforman un secretoma que sintetiza agentes profibróticos y proinflamatorios con el objetivo de reparar heridas. Dependiendo el contexto biológico, esto puede ser beneficioso o deletéreo. Algunas de estas vías han sido estudiadas en distintos modelos experimentales relacionados a la fibrosis renal. Por ejemplo, *knockout* del diferenciador mieloide 88 (Myd88) redujo la acumulación de células senescentes y fibrosis, mientras que el bloqueo del regulador de genes p1glnk4a o el tratamiento con agentes senolíticos demostró ser nefroprotector en ratones obesos⁷³.

Miofibroblastos

La transición epitelio-mesenquimal (TEM) es el principal mecanismo involucrado en el desarrollo de fibrosis renal, y los miofibroblastos son el principal tipo celular involucrados en la producción de MEC. El origen de los miofibroblastos renales permanece incierto. Algunos precursores candidatos propuestos son: Fibroblastos residentes, fibroblastos derivados de la médula ósea y transición desde pericitos, células epiteliales (vía TEM) o células endoteliales (vía transición endotelio-mesenquimal). Dado que la activación persistente de miofibroblastos es el principal motivo de acumulación de MEC renal, estrategias terapéuticas que tienen como objetivo bloquear esta vía deberían ser investigadas. Algunos agentes antiinflamatorios como los que tienen como *target* al TWEAK-Fn14, demostraron disminuir la proliferación fibroblástica y finalmente el número de miofibroblastos y posterior fibrosis en estudios preclínicos⁷⁴.

Proteasas reguladoras de la MEC

El balance entre el depósito y la degradación de la MEC determina la progresión de fibrosis en un tejido. Los dos sistemas proteasas más relevantes en la homeostasis y regulación de la acumulación de MEC son el sistema de inhibición del activador plasminógeno (PAI1) y la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMP)⁷⁵. El PAI1 inhibe la fibrinólisis y promueve acumulación de MEC. Se encuentran incrementados sus niveles tanto en IRA como ERC, por lo que podría ser un biomarcador y *target* terapéutico en fibrosis renal. Inhibición farmacológica y genética experimental del PAI1 mostró tener beneficios en enfermedad renal diabética, nefropatías proteinúricas y nefrectomía subtotal^{76,77}. Deficiencia de MMP9 disminuye la fibrosis renal en modelos murinos de injuria renal. Sin embargo, la regulación farmacológica de esta vía es extremadamente compleja⁷⁸.

TGFβ1

Considerado tradicionalmente como el regulador principal de la fibrosis. In vitro, promueve la transformación de fibroblastos a miofibroblastos e incrementa la producción de MEC, inhibe su degradación e induce cambios fenotípicos en células epiteliales tubulares, lo cual lleva a la TEM⁷⁹.

Alguna de las vías de señalización que son activadas por el TGFβ1 son Smad1/3/5/8 (también puede ser activada por la angiotensina II), la proteína morfogénica ósea 7 (BMP7), ERK y JAK-STAT, las cuales se han visto en mayor o menor medida incrementadas en pacientes con enfermedad renal crónica⁸⁰.

Numerosos estudios preclínicos han demostrado efectos antifibróticos en distintas estrategias teniendo como target la vía del TGF β 1; sin embargo, a su vez también se han visto eventos adversos a nivel renal y cardiovascular. Algunos anticuerpos neutralizantes del TGF β 1 incrementan la proteinuria en modelos de enfermedad renal diabética⁷⁹.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Es un factor de crecimiento secretado desde las plaquetas que, a nivel renal, promueve la proliferación y reclutamiento fibroblástico, de células mesangiales y pericitos⁸¹. Pueden ser producidos por diversos tipos celulares como podocitos y células epiteliales tubulares.

Su receptor (PDGFR) se encuentra expresado en células mesangiales e intersticio renal, así como en células parietales epiteliales glomerulares⁸². La expresión de PDGF (tanto sus ligandos como sus receptores) se han visto incrementados en entidades como glomerulonefritis proliferativa mesangial, nefropatía por IgA, glomerulonefritis crescéticas, nefritis lúpica, nefropatía membranosa y glomerulopatía del trasplante⁵⁹. Algunos estudios preclínicos han observado cierto beneficio en modular las vías de señalización del PDGF, resultando en menor inflamación renal en modelos animales de ciertas glomerulonefritis, ERD y nefropatía crónica del injerto⁸³. Sin embargo, aún no se han implementado en estudios preclínicos.

Activación de vías de señalización

Notch: Esta vía tiene un rol crítico en la diferenciación de células tubulares proximales y podocitos durante el desarrollo renal, y contribuye tanto a la regeneración como al daño renal. El bloqueo de esta vía se ha sugerido como una aproximación potencial para tratar pacientes con enfermedad renal basado en modelos animales de fibrosis renal⁸⁴.

Wnt-catenina: Vía involucrada en la reparación tubular posterior a IRA. Sin embargo, también contribuye a fibrosis renal regulando positivamente la transformación de fibroblastos intersticiales y pericitos en miofibroblastos. Un inhibidor de esta vía, el ICG-001 demostró en ratones prevenir la progresión de IRA a ERC a través de la regulación negativa del TGF β ⁸⁵.

SOX9: Factor de transcripción con un rol en la regeneración tubular, así como también en la formación de MEC. Su bloqueo impediría el desarrollo de fibrosis asociada a IRA⁸⁶.

Sonic Hedgehog: Participa en la morfogénesis renal y regula la expresión génica de moduladores del ciclo celular que controlan la proliferación y diferenciación. A su vez, interactúa con otras

vías como Wnt, FGF y TGF β 1. Su inhibición farmacológica, con ciclopamina por ejemplo, evidenció de forma experimental reducir la fibrosis renal e inflamación⁸⁷.

Activación de genes de control del desarrollo

Gremlin: El gen GREM1 cumple un rol importante en la morfogénesis renal. Suele quedar silenciado en adultos sanos, pero puede re-expresarse en enfermedad renal. La proteína codificada, Gremlin, es homóloga de la superfamilia del TGF β . Tiene un rol profibrótico *per se*, promoviendo la producción de MEC e induciendo la TEM en células tubulares, además de generar *upregulation de* TGF β 1⁸⁸. A su vez, también promueve la activación de SMAD. Otra acción estudiada del GREM1 es la unión al receptor tipo 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR2), induciendo inflamación y promoviendo una respuesta profibrótica⁸⁹. Se ha encontrado esta vía génica como un potencial biomarcador urinario asociado a las vasculitis ANCA como marcador de inflamación y progresión a fibrosis⁹⁰. Estos hallazgos sugieren a Gremlin como un *target* terapéutico potencial en este tipo de glomerulonefritis.

Factor de crecimiento tisular del tejido conectivo (CTGF): Proteína involucrada en procesos de proliferación celular, angiogénesis, migración celular y remodelado de la MEC. Es mediador del TGF β 1 y angiotensina II. Regula positivamente la vía del NF-kB⁵⁹.

Epigenética

Participan en mecanismos de injuria renal aguda, enfermedad renal crónica y la transición IRA-ERC a través de diversas alteraciones como metilación del ADN, modificación de histonas y los microRNAs (miRNAs). En esta revisión se abordará únicamente los mecanismos relacionados a los miRNAs.

MicroRNAs

Comprende una larga familia de RNAs no codificante, pequeñas (21-25 nucleótidos), quienes regulan de forma negativa la expresión de sus genes *target*⁶¹. Un solo miRNA puede potencialmente regular cientos de miles miRNAs, regular funciones cruciales en numerosos procesos biológicos, incluyendo desarrollo, diferenciación, respuesta al estrés, apoptosis y procesos fibróticos⁹¹. Algunos miRNAs han sido reconocidos y estudiados en distintos procesos

patológicos renales.

MiR-21: Es uno de los mejores caracterizados. Su expresión está incrementada por el TGF β 1 vía SMAD3, así como por Notch1⁵⁹. En pacientes con nefropatía diabética, la expresión glomerular de miR-21 correlacionó positivamente con incrementos en la relación albuminuria/creatininuria⁹². Se ha demostrado también su rol en la fibrosis renal e injuria podocitaria. El atrasentan, un antagonista de la endotelina, reduce los niveles de miR-21 e incrementa los de Klotho, resultando en reducción de la fibrosis en nefropatía diabética experimental. El lademirsén, una molécula anti-miR-21, está siendo evaluada actualmente en un estudio clínico en pacientes con síndrome de Alport⁵⁹. En caso de mostrar resultados positivos, este agente podría ser testeado en otros tipos de glomerulopatías.

MiR-29: Esta familia de microRNAs regulan la producción de MEC en varios órganos, incluido el riñón. Varios genes que han sido identificados como *target* de miR-29 codifican para proteínas de MEC como colágeno tipo I, III y IV, lamininas, integrinas y elastinas⁹³.

Otros miRNAs relacionados a fibrosis⁵⁹.

MiR-192: Promueve la fibrosis renal actuando como mediador de la vía TGF β -SMAD3

MiR-214: Se incrementa su expresión ante situaciones de hipoxia. Actúa generando menor síntesis de E-cadherina, contribuyendo a TEM y fibrosis renal

MiR-433: Su sobreexpresión, inducida por TGF β -SMAD3, provoca *downregulation* de cisteína-glutamato ligasa y, por ende, un ambiente pro-fibrótico

BIOMARCADORES

En la práctica clínica, la alteración de la función renal se evalúa usando marcadores que estiman el filtrado glomerular como la creatinina sérica, cistatina C y el aclaramiento de creatinina a través de orina de 24 horas. Las estimaciones de la TFG basadas en los marcadores antes mencionados son imprecisas. La creatinina sérica aumenta solo cuando existe daño del parénquima renal de aproximadamente 40-50%⁹⁴. A su vez, la albuminuria precede el deterioro de la TFG, pero puede estar ausente en el daño túbulo-intersticial y daño renal por hipertensión⁹⁵. El aclaramiento renal con orina de 24 horas a menudo puede estar sobreestimado en pacientes más añosos debido a una mayor secreción tubular de creatinina. Debido a las limitaciones de los marcadores clásicamente utilizados, se han estudiado otras alternativas que podrían permitir no solo una detección precoz de daño renal, sino que también podrían ayudar a aportar que sector está siendo injuriado (glomerular, tubular, vascular). En la tabla 1 se resumen los nuevos biomarcadores propuestos a la fecha.

Biomarcadores de injuria glomerular

- **Dendrina:** Expresado a nivel podocitario (forma parte de la hendidura diafragmática) y capilares glomerulares. Kodama et al. reportó un incremento en la expresión podocitaria de dendrina sugestivo de injuria glomerular, con aparición de podocitos apoptóticos detectables en orina de pacientes con nefropatía por IgA⁹⁶.
- **Podocalixina:** Sialoglicoproteína transmembrana expresada a nivel podocitario, como parte importante de la hendidura diafragmática. Se ha observado incremento de podocalixina urinaria en pacientes con enfermedades glomerulares como nefropatía diabética y nefritis lúpica, no solo como marcador de injuria sino también como marcador de esclerosis glomerular segmentaria⁹⁷.
- **Nefrina:** Un incremento en sus valores urinarios ha sido detectado en pacientes con nefropatía diabética. De acuerdo a la literatura, la nefrina urinaria resultó ser un marcador más sensible que la albuminuria en la detección temprana de la nefropatía diabética, estando presente la nefrinuria en el 100% de los pacientes, mientras que la albuminuria solo en el 50%⁹⁸.

Biomarcadores de injuria tubular

- **KIM-1:** Correlaciona de forma positiva su aparición en orina con el daño tubular proximal crónico. A su vez, estos valores tienen relación con la progresión de la ERC, debido a que

se observó que su expresión persistente se relaciona con inflamación y fibrosis⁹⁹.

- **NGAL:** Un incremento en su expresión urinaria se lo relacionó con progresión de ERC, incluso antes que se produzcan cambios en el filtrado glomerular¹⁰⁰.
- **L-FABP:** Su expresión a nivel urinario se correlaciona con el grado de daño tubulointersticial y con el pronóstico y progresión de la ERC, incluso en etapas tempranas. Por ejemplo, se detectó en valores elevados en pacientes diabéticos que aún no habían desarrollado microalbuminuria¹⁰¹.
- **Vanin-1:** Como marcador urinario, se lo ha visto incrementado tempranamente en pacientes con ERC de origen hipertensivo, resultando un factor de riesgo de progresión de ERC¹⁰².
- **Dickkopf-3 (DKK3):** Es una glicoproteína derivada del epitelio tubular que induce fibrosis tubulointersticial a través de su acción sobre la vía del Wnt/ β -catenina. Un valor elevado urinario de este biomarcador ha sido identificado en pacientes con alto riesgo de progresión de ERC a través de caída progresiva de la TFG. También ha sido asociado al desarrollo de fibrosis tubulointersticial en biopsias renales¹⁰³.

Recientemente, un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico, evaluó 1538 pacientes post alta hospitalaria por diversas causas, 769 con IRA y 769 sin IRA. Los pacientes fueron seguidos por una media de 4.3 años. Se evaluaron biomarcadores urinarios a los 3 meses post egreso hospitalario (basal) y se analizaron consecuentemente cambios en la TFG subsecuentemente, con el objetivo de correlacionar los valores con incidencia de ERC, progresión de ERC y ERCT. El hallazgo de los biomarcadores YKL-40 y MCP-1 se correlacionó fuertemente con el mayor deterioro de la TFG con los años. Un modelo multivariado observó un incremento en los eventos adversos renales con valores duplicados de MCP-1 (HR 1.32, 95% CI: 1.18-1.46) y YKL-40 (HR 1.15, 95% CI: 1.09-1.22)¹⁰⁴.

Tabla 1. Biomarcadores propuestos para evaluar progresión de ERC

Glomerular	Tubulointersticial	Endotelial
Dendrina	KIM-1	Fetuna A
Nefrina	NGAL	Pentraxina 3
Podocalixina	L-FABP	IP-10
Sinaptopodina	Vanina-1	YKL-40
Ceruloplasmina	Nestina	MCP-1
c-Myb	Galectina 3	CHIT-1
VEGF	Uromodulina	Tenascina

TRATAMIENTO

Se abordarán los tratamientos actuales y potenciales no de las causas de ERC sino de las vías de señalización moleculares y celulares involucrados en el daño y progresión.

Bloqueo del SRA

El bloqueo del SRA es la principal terapéutica para reducir proteinuria y progresión de ERC. Los beneficios parecerían ser similares entre IECA y ARAll¹⁰⁵. Su efecto renoprotector se ha visto tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Las guías KDIGO recomiendan utilizar IECA o ARAll en pacientes con ERC e HTA con UACR > 300 mg/g o > a 30 mg/g en diabéticos¹. Múltiples estudios han demostrado que tanto IECA como ARAll retrasan la progresión de ERC en pacientes con albuminuria. El estudio REIN, el cual randomizó pacientes con ERC a ramipril contra placebo, mostró un descenso menor en el tiempo de la TFG en el grupo ramipril entre los pacientes con proteinuria > 3 gr/día¹⁰⁶. En el estudio RENAAL, los pacientes con DM y ERC que fueron randomizados a losartán tuvieron un 16% menor riesgo de duplicar su creatinina sérica comparado con placebo¹⁰⁷. La literatura actual no recomienda el uso combinado de IECA + ARAll en pacientes con enfermedad renal diabética, debido al incremento en el riesgo de hiperkalemia sin beneficios en términos de reducción de proteinuria ni enlentecimiento en la progresión de la ERC¹⁰⁸.

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) resulta una alternativa terapéutica. La espironolactona y eplerenona demostraron tener efectos beneficiosos antihipertensivos, cardioprotectores y antiproteinúricos incluso a bajas dosis. A diferencia de IECA o ARAll, los ARM no tienen efectos en reducir la presión intraglomerular, sino que su efecto sería previniendo el daño endotelial y la fibrosis¹⁰⁵. No ha habido al momento ensayos clínicos a largo plazo que evalúen la eficacia de estos en pacientes con ERC, a excepción de la finerenona, un antagonista de receptor de aldosterona no esteroideo y más selectivo. Este último se evaluó en el estudio FIDELIO-CKD, un ensayo clínico randomizado que incluyó 5734 pacientes con DM, ERC y albuminuria entre 300 y 5000 mg/g creatinina. Reportó que la finerenona confiere un 18% de reducción de riesgo de eventos renales (deterioro sostenido de la TFG, ERCT o muerte de causa renal) en pacientes con enfermedad renal diabética comparado con placebo, reduce la albuminuria y enlentece la progresión de ERC¹⁰⁹. Aunque la incidencia de hiperkalemia resultó mayor en el grupo finerenona, solo un 2.3% de pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a esto. La finerenona demostró no tener mayor riesgo de hiperkalemia que los esteroideos. En la imagen 2 se grafican los principales mecanismos

fisiopatológicos de daño del SRA que se logran inhibir del punto de vista farmacológico.

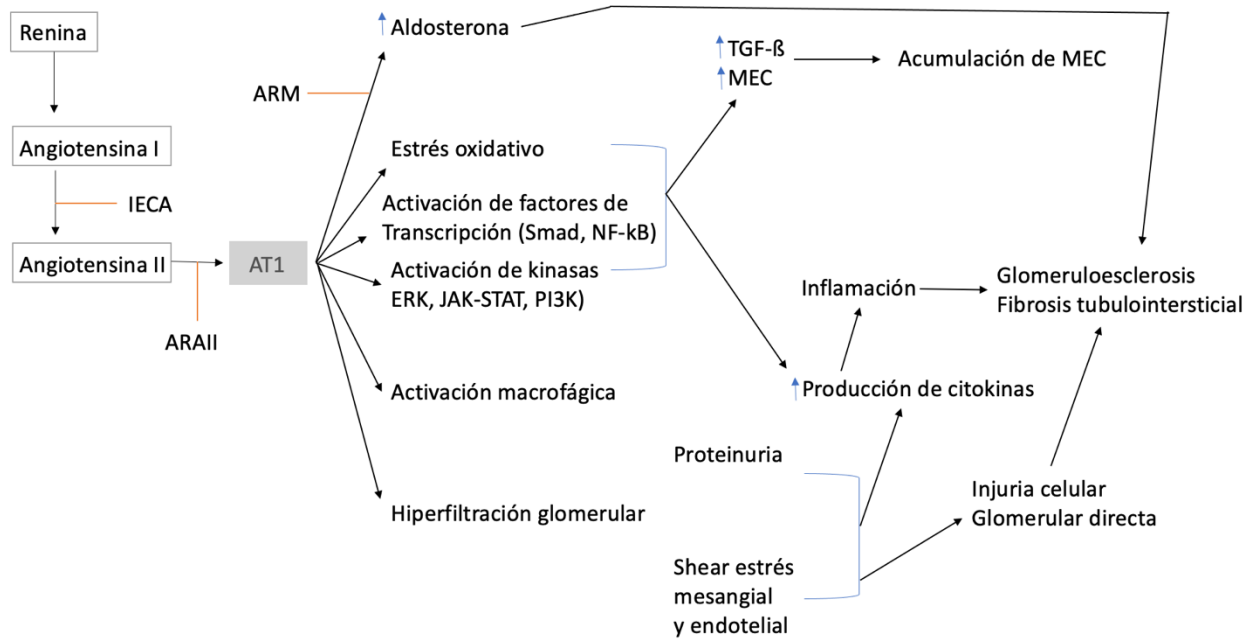


Imagen 2: Mecanismos fisiopatológicos de daño del SRA y su inhibición farmacológica.

iSGLT2

Han demostrado beneficios adicionales al control glucémico, para lo que fueron inicialmente desarrolladas, en los diferentes ensayos clínicos, relacionados a reducción de la proteinuria y retraso en la progresión de la ERC, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

En los últimos años, este grupo de fármacos han emergido como una nueva terapéutica para retrasar la progresión de la ERC, particularmente entre los pacientes con DM y/o albuminuria.

En la última guía KDIGO en el manejo de la diabetes en pacientes ERC, la indicación para su utilización tiene un nivel de evidencia IA¹¹⁰. El estudio CREDENCE mostró que los pacientes con DM y ERC estadios II-III con albuminuria randomizados a canagliflozina, tuvieron un 30% menos de riesgo de progresar a ERCT, TFG sostenida < a 15 ml/min^{1.73 m²}, duplicación de creatinina sérica, muerte de causa renal o cardiovascular comparado con placebo¹¹¹. Mas recientemente, el DAPA-CKD demostró los efectos renoprotectores de los iSGLT2 en pacientes diabéticos y no diabéticos. Este estudio, que enroló pacientes diabéticos y no diabéticos (un 32.5%), fue frenado de forma temprana debido a eficacia clara de la dapagliflozina sobre placebo en los *outcome* primarios como progresión a ERCT, TFGe sostenida en al tiempo y muerte de causa renal o cardiovascular con un HR de 0.61 (95% IC, 0.51-0.72)¹¹². Varios mecanismos han sido propuestos para explicar los beneficios renales. En primer lugar, el hecho de inhibir la

absorción proximal del 90% de la glucosa filtrada promueve la excreción urinaria de la misma. Sin embargo, al tener este grupo de drogas un efecto modesto en la reducción de la HbA1c, se cree que la mejoría en el control glucémico aporta apenas una parte de esta explicación. Sin embargo, dado que los iSGLT2 incrementan la oferta distal de sodio a la mácula densa, esto activa la retroalimentación tubuloglomerular, llevando a la vasoconstricción de la arteriola aferente, reducción de la presión intraglomerular y por ende del estrés podocitario y proteinuria. Otros mecanismos propuestos son: Reducción del trabajo tubular proximal por inhibir el cotransporte Na/glucosa, reduciendo de esta forma tanto el consumo de ATP y oxígeno requeridos por el sistema. Se propone también que reduciría la inflamación y la injuria hipóxica a nivel renal dado que la exposición celular prolongada a glucosa y albuminuria activa vías de inflamación y fibrosis, factores de crecimiento y mediadores fibróticos¹⁰⁵. Siguiendo la línea que apoya el beneficio renal de este grupo de drogas en pacientes sin diabetes, se realizó un sub-análisis del DAPA-CKD en el cual se observó beneficios renales en términos de reducción de progresión de ERC y proteinuria en 270 pacientes con nefropatía por IgA, resultando segura su administración y proponiendo una alternativa terapéutica a los fármacos inmunosupresores¹¹³.

Antagonistas del receptor de endotelina

Las endotelinas (ETs) son una familia de péptidos vasoconstrictores. La ET-1, la isoforma más común en riñones humanos, es un importante regulador de la función renal, y su activación anormal promueve progresión de enfermedad renal. Se han encontrado incremento en sus valores en pacientes con ERC, y eso se logró correlacionar con deterioro de función renal y albuminuria. La activación de su receptor ET-A provoca lesión podocitaria y mesangial, estrés oxidativo e inflamación, llevando a proteinuria y glomeruloesclerosis¹⁰⁵. Recientemente, el estudio SONAR incluyó más de 2600 pacientes con DM, ERC y TFG entre 25-75 ml/min con albuminuria entre 300 y 5000 mg/g, randomizados a recibir bloqueo óptimo del SRA más atrasentán 0.75 mg (un inhibidor del receptor ET-1) o placebo. Con un seguimiento a 2.2 años, el atrasentán redujo el riesgo de doblar la creatinina sérica o llegar a ERCT¹¹⁴.

El esparsentán, un antagonista dual del receptor de endotelina y angiotensina II mostró resultados preliminares alentadores respecto a la reducción de proteinuria en pacientes con GEFS. Se encuentra *ongoing* el estudio DUPLEX, el cual evaluará la seguridad y eficacia a largo plazo del esparsentán en pacientes con GEFS¹¹⁵.

Bardoxolona

Droga que activa NRF2, un factor de transcripción que controla varias proteínas citoprotectoras, e inhibe la vía del NF-κB, fue estudiado como reductor de inflamación y estrés oxidativo. En un estudio demostró mejoría en la TFG en pacientes con enfermedad renal diabética, un efecto que persistió durante 52 semanas. Sin embargo, otro estudio, en fase III fue detenido por excesivos eventos adversos y mortalidad en el grupo bardoxolona. Posterior al mismo, no hubo nuevos estudios con esta droga¹⁰⁵.

Pentoxifilina

Tiene un efecto en preservar la función renal incrementando los niveles de Klotho¹¹⁶. Un estudio randomizado y controlado en fase IV se encuentra *ongoing* incluyendo 196 pacientes.

Pirfenidona

Droga antifibrótica con un mecanismo de acción poco dilucidado. En estudios preclínicos demostró inhibir la expresión del TGF-β1 y del TNF. Fue inicialmente aprobada para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Un estudio doble ciego de pacientes con enfermedad renal diabética en tratamiento con bloqueantes del SRA se realizó. Fueron randomizados los pacientes a recibir placebo o pirfenidona 1200 o 2400 mg/día. Entre los 52 participantes que completaron el estudio, la TFG estimada incrementó al año en el grupo pirfenidona 1200 mg/día y decreció en el grupo placebo y pirfenidona 2400 mg/día. La diálisis fue iniciada en 4/26 pacientes (15%) en el grupo placebo y en 1/25 (4%) en el grupo pirfenidona 2400 mg, mientras que en ninguno de los que recibió pirfenidona 1200 mg. No hubo diferencias significativas en la relación albuminuria/creatininuria ni en los valores urinarios de TGF-β1 o marcadores inflamatorios entre los distintos grupos. El mayor beneficio de los pacientes con dosis menores se relacionó con la poca tolerancia a dosis mayores¹¹⁷. El estudio fase II TOP-CKD, que se encuentra *ongoing*, enrolará cerca de 200 pacientes y estará completado en 2024. Será decisivo en determinar la viabilidad de la droga y eventualmente diseñar un estudio de la misma en fase III.

Apabetalona

Es un inhibidor de la proteína BET (del brodominio y extraterminal; son moduladores de transcripción epigenética en procesos de inflamación).

El análisis post-hoc de dos estudios fase II (SUSTAIN y ASSURE) con apabetalona en pacientes

con ERC e historia de enfermedad cardiovascular reportaron que este tratamiento se asoció con un incremento del 3.4% respecto a la TFG¹¹⁸. Se encuentra en fase III un ensayo clínico realizado para aterosclerosis, con evaluación de la función renal como *end point* secundario, el cual podría aportar efectos beneficiosos en pacientes con ERC.

Pamrevlumab

Anticuerpo anti CTGF recientemente evaluado en un estudio de fase 1 en pacientes con enfermedad renal diabética y glomeruloesclerosis focal y segmentaria que fue discontinuado sin una explicación clara¹¹⁹.

Lademirsén

Es un inhibidor del miR-21 que está siendo evaluado en un estudio fase II para pacientes con síndrome de Alport. Se completará en junio de 2023.

Nintedanib

Inhibe al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs), factor de crecimiento fibroblástico (FGFRs) y factor de crecimiento endotelial (VEGFRs). Existe evidencia preclínica acerca de sus propiedades antifibróticas en enfermedad renal. En estudios experimentales ha demostrado retrasar la progresión de ERC en poliquistosis renal, pero sin tanto efecto en la atenuación de la fibrosis¹¹⁶.

Ziritaxestat

Es un inhibidor de autotaxina (una lisofosfolipasa D que genera ácido lisofosfatídico o LPA, el cual promueve proliferación renal de fibroblastos y promueve la vía de señalización del TGF- β 1), por lo cual limita la proteinuria progresiva y la fibrosis tubulointersticial en modelos animales de enfermedad renal crónica¹¹⁶. Sin embargo, en febrero de 2021 un estudio fase III con esta droga fue discontinuado por recomendación del comité de monitoreo.

Trametinib

Inhibidor del MEK (proteína quinasa activadora mitogénica), tiene efectos antifibróticos en modelos murinos de fibrosis renal. Sin embargo, también se observó que inhibe vías inflamatorias como ERK 1 y 2. Se encuentran estudios *ongoing* con esta droga, aunque ninguno se está realizando para evaluar efectos sobre la reducción de la fibrosis en órganos¹¹⁶.

Tabla 2: Nuevos fármacos estudiados para el tratamiento de la ERC.

Droga	Target	Mecanismo	Enfermedad estudiada
Dapagliflozina	SGLT2	Anti-proteinúrico	ERD, ERC
Atrasentán	Receptor de endotelina tipo A	Anti-proteinúrico	ERD
Pentoxifilina	Fosfodiesterasa	Anti-inflamatorio	ERD
Bardoxolona	NRF2, NF-kB	Anti-estrés oxidativo	ERD, síndrome de Alport, ERPQAD
Apabetalona	Proteínas BET	Anti-inflamatorio	ERC
Pirfenidona	TGFβ1	Anti-fibrótico	ERD
Lademirsén	miR-21	Anti-fibrótico	Síndrome de Alport
Fresolimumab	TGFβ1	Anti-fibrótico	GEFS
Pamrevlumab	CTGF	Anti-fibrótico	ERD, GEFS

ERD: Enfermedad renal diabética, GEFS: Glomeruloesclerosis

Focal y segmentaria

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes con ERC es complejo y resulta aún un desafío, independientemente de la causa. Mas allá de las modificaciones en el estilo de vida y la corrección de los factores de riesgo de progresión como DM, HTA, obesidad, dieta, episodios de IRA, proteinuria, entre otros, su incidencia y prevalencia continúa incrementando con el transcurso de las décadas a nivel mundial, sobre todo en países desarrollados. En los últimos años se han estudiado una serie de drogas con el objetivo de frenar los mecanismos de daño persistente y la fibrosis renal, teniendo como *target* específico diversas vías de señalización y epigenéticas, que también han sido estudiadas prácticamente en paralelo a la busca de su regulación farmacológica. Sin embargo, algunos ensayos no han resultado exitosos y otros aún se están desarrollando. De manera que, al momento, siendo el tratamiento antifibrótico directo aun elusivo, sí han mostrado beneficios ciertos fármacos que han logrado demostrar enlentecer la progresión de ERC mostrando propiedades nefroprotectoras como los ya conocidos IECA/ARAII y los más nuevos antagonistas selectivos no-esteroideos de mineralocorticoides y los inhibidores del cotrasporte sodio-glucosa tipo 2. El futuro del manejo de las vías involucradas en el daño renal crónico y la fibrosis parece ser prometedor, pero habrá que ser cautos no solo en la seguridad y eficacia de las drogas sino en la individualización del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013, 3, 1–150.
2. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culeton, B.; House, A.; Rabbat, C.; Fok, M.; McAlister, F.; Garg, A.X. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2034–2047.
3. Duan, J.; Wang, C.; Liu, D.; Qiao, Y.; Pan, S.; Jiang, D.; Zhao, Z.; Liang, L.; Tian, F.; Yu, P.; et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: A cross-sectional survey. *Sci. Rep.* 2019, 9, 10408.
4. Meng, X.-M., Nikolic-Paterson, D. J. & Lan, H. Y. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 493–503 (2014).
5. Wynn, T. A. & Ramalingam, T. R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.* 18, 1028–1040 (2012).
6. Webster, A.C.; Nagler, E.V.; Morton, R.L.; Masson, P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017, 389, 1238–1252.
7. Thomas, M.C.; Brownlee, M.; Susztak, K.; Sharma, K.; Jandeleit-Dahm, K.A.; Zoungas, S.; Rossing, P.; Groop, P.H.; Cooper, M.E. Diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015, 1, 15018.
8. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun; 71(6): 884-895.
9. Ruggenenti, P.; Cravedi, P.; Remuzzi, G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 319–330.
10. Han, S.Y.; Kim, C.H.; Kim, H.S.; Jee, Y.H.; Song, H.K.; Lee, M.H.; Han, K.H.; Kim, H.K.; Kang, Y.S.; Han, J.Y.; et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1362–1372.
11. Granger, J.P.; Abram, S.; Stec, D.; Chandler, D.; LaMarca, B. Endothelin, the kidney, and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006, 8, 298–303.
12. Chang, K.C.; Liang, J.T.; Tsai, P.S.; Wu, M.S.; Hsu, K.L. Prevention of arterial stiffening by pyridoxamine in diabetes is associated with inhibition of the pathogenic glycation on aortic collagen. *Br. J. Pharmacol.* 2009, 157, 1419–1426.
13. Patel DM, Bose M, Cooper ME. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 23;21(6):2218.
14. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al.: Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016, 134:441-50.

15. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Jan;22(1):1-9.
16. Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension*. 2009; 54:393–398.
17. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al.: Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016, 11:642-52.
18. Kopp JB. Rethinking hypertensive kidney disease: arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22:266–272.
19. Olson, JL. Renal Disease caused by hypertension. In: Jennette, JC, Olson, JL, Schwartz, MM., Silva, FG., editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA: 2006. p. 937-990. Sixth. II
20. Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017 Oct;70(4):687-694.
21. Habas E Sr, Habas E, Khan FY, Rayani A, Habas A, Errayes M, Farfar KL, Elzouki AY. Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Progression: An Updated Review. *Cureus*. 2022 Apr 18;14(4):e24244.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021, 99, S1–S87.
24. Taler, S.J.; Agarwal, R.; Bakris, G.L.; Flynn, J.T.; Nilsson, P.M.; Rahman, M.; Sanders, P.; Textor, S.C.; Weir, M.R.; Townsend, R.R. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2013, 62, 201–213.
25. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):2974-84.
26. Liu D, Lv LL. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:487-500.
27. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 18, 891.

28. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, Bonow RO, Huang CC, Deo RC. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):269-79.
29. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest*. 1985; 76(2): 667-675.
30. Khanna A, Simoni J, Wesson DE. Endothelin-induced increased aldosterone activity mediates augmented distal nephron acidification as a result of dietary protein. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (7): 1929-1935.
31. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bi- carbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2075- 2084.
32. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Aug; 74(2): 263-275.
33. Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis*. (2018) 25:e1-8. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.001
34. Molina P, Gavela E, Vizcaino B, Huarte E, Carrero JJ. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 25;8:654250.
35. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: (2020). Update. *Am J Kidney Dis*. (2020) 76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006 (Erratum in: *Am J Kidney Dis*. (2020) 77:308. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.004).
36. Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *Am J Kidney Dis*. (2011) 57:245-54. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.09.027
37. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
38. Mallamaci F, Tripepi G. Obesity and CKD progression: hard facts on fat CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv105-8.
39. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *J Bras Nefrol*. 2021 Oct-Dec;43(4): 572-579.
40. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 16;23(6):3188.
41. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:2504-2513.
42. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med*.

2020;382:2493-2503.

43. Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: Second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011, 30, 1018-1029.
44. Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of veterans health administration data. *Am J kidney Dis* 2016;67(5): 742-52.
45. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81(5): 442-8.
46. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 work-group. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(4): 241-57.
47. Neyra JA, Chawla LS. Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Crit Care Clin.* 2021 Apr;37(2): 453-474.
48. Nakamura J, Sato Y, Kitai Y, et al. Myofibroblasts acquire retinoic acid- producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury. *Kidney Int* 2019;95(3): 526-39.
49. Yan MT, Chao CT, Lin SH. Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 18;22(18):10084.
50. Collins, A.J.; Foley, R.N.; Herzog, C.; Chavers, B.; Gilbertson, D.; Ishani, A.; Kasiske, B.; Liu, J.; Mau, L.W.; McBean, M.; et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2011, 57, A8.
51. Rule, A.D.; Krambeck, A.E.; Lieske, J.C. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 6, 2069-2075.
52. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-825.
53. Murray SL, Fennelly NK, Doyle B, Lynch SA, Conlon PJ. Integration of genetic and histopathology data in interpretation of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Jul 1; 35 (7): 1113-1132.
54. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
55. Chapman, A.B.; Devuyst, O.; Eckardt, K.-U.; Gansevoort, R.T.; Harris, T.; Horie, S.; Kasiske, B.L.; Odland, D.; Pei, Y.; Perrone, R.D.; et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Executive summary from a Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015, 88, 17-27.
56. Kim, D.Y.; Park, J. H. Genetic Mechanisms of ADPKD. *Cystogenesis* 2016, 933, 13-22.

57. Torres,V.E.;Chapman,A.B.;Devuyst,O.;Gansevoort,R.T.;Perrone,R.D.;Dandurand,A.;Ouyang,J.;Czerwiec,F.S.;Blais,J.D.; for the TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: The TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017, 33, 477–489.
58. Eckardt, K.-U.; Alper, S.L.; Antignac, C.; Bleyer, A.J.; Chauveau, D.; Dahan, K.; Deltas, C.; Hosking, A.; Kmoch, S.; Rampoldi, L.; et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015, 88, 676–683.
59. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(5):269-288.
60. Djudjaj, S.; Boor, P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol. Asp. Med.* 2019, 65, 16–36.
61. Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 2;22(1):408.
62. Humphreys, B.D. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 2018, 80, 309–326.
63. Cohn, J.N. Role of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010, 24, 341–344.
64. Li, A.; Zhang, J.; Zhang, X.; Wang, J.; Wang, S.; Xiao, X.; Wang, R.; Li, P.; Wang, Y. Angiotensin II induces connective tissue growth factor expression in human hepatic stellate cells by a transforming growth factor β -independent mechanism. *Sci. Rep.* 2017, 7, 7841.
65. Kagami, S.; Border, W.A.; Miller, D.E.; Noble, N.A. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Investig.* 1994, 93, 2431–2437.
66. Tchervenkov J, Squiers E, Stratta R, et al. QPI-1002 DGF Study. QPI-1002, a siRNA Targeting p53: Improvement in outcomes Following Acute Kidney Injury: Cardiac Surgery to AKI Donors (abstract)
67. Landau, S. I. et al. Regulated necrosis and failed repair in cisplatin-induced chronic kidney disease. *Kidney Int.* 95, 797–814 (2019).
68. Xiao, X. et al. Inhibition of necroptosis attenuates kidney inflammation and interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Am. J. Nephrol.* 46, 131–138 (2017).
69. Lenoir, O., Tharaux, P.-L. & Huber, T. B. Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. *Kidney Int.* 90, 950–964 (2016).
70. Lin, T.-A., Wu, V. C.-C. & Wang, C.-Y. Autophagy in chronic kidney diseases. *Cells.* 8, 61 (2019).
71. Wang, X. et al. IGFBP7 regulates sepsis-induced acute kidney injury through ERK1/2 signaling. *J. Cell. Biochem.* 120, 7602–7611

(2018).

72. Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V. & Bonventre, J. V. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat. Med.* 16, 535–543. 1p following 143 (2010).
73. Palmer, A. K. et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell.* 18, e12950 (2019).
74. Uceros, A. C. et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and Ras-dependent proliferation of cultured renal fibroblast. *Biochim. Biophys. Acta* 1832, 1744–1755 (2013).
75. Hu, K., Mars, W. M. & Liu, Y. Novel actions of tissue-type plasminogen activator in chronic kidney disease. *Front. Biosci.* 13, 5174–5186 (2008).
76. Nicholas, S. B. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency retards diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 67, 1297–1307 (2005).
77. Gu, C., Zhang, J., Noble, N. A., Peng, X.-R. & Huang, Y. An additive effect of anti-PAI-1 antibody to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic kidney disease. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 311, F852–F863 (2016).
78. Wang, X. et al. Mice lacking the matrix metalloproteinase-9 gene reduce renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 299, F973–F982 (2010).
79. Meng, X.-M., Nikolic-Paterson, D. J. & Lan, H. Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 325–338 (2016).
80. Manson, S. R., Austin, P. F., Guo, Q. & Moore, K. H. BMP-7 Signaling and its critical roles in kidney development, the responses to renal injury, and chronic kidney disease. *Vitam. Horm.* 99, 91–144 (2015).
81. Ross, R., Glomset, J., Kariya, B. & Harker, L.A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 71, 1207–1210 (1974).
82. Alpers, C. E., Seifert, R. A., Hudkins, K. L., Johnson, R. J. & Bowen-Pope, D. F. PDGF-receptor localizes to mesangial, parietal epithelial, and interstitial cells in human and primate kidneys. *Kidney Int.* 43, 286–294 (1993).
83. Lassila, M. et al. Imatinib attenuates diabetic nephropathy in apolipoprotein E-knockout mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 363–373 (2005).
84. Marquez-Exposito, L. et al. Could the Notch signaling pathway be a potential therapeutic option in renal diseases? *Nefrología* 38, 466–475 (2018).
85. Xiao, L. et al. Sustained activation of Wnt/ β -catenin signaling drives AKI to CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 27, 1727–1740 (2015).

86. Dreval, K. et al. miR-1247 blocks SOX9-mediated regeneration in alcohol- and fibrosis-associated acute kidney injury in mice. *Toxicology* 384, 40–49 (2017).
87. Zhou, D., Tan, R. J. & Liu, Y. Sonic hedgehog signaling in kidney fibrosis: a master communicator. *Sci. China. Life Sci.* 59, 920–929 (2016).
88. Mezzano, S. et al. Gremlin and renal diseases: ready to jump the fence to clinical utility? *Nephrol. Dial. Transplant.* 33, 735–741 (2018).
89. Lavoz, C. et al. Gremlin regulates renal inflammation via the vascular endothelial growth factor receptor 2 pathway. *J. Pathol.* 236, 407–420 (2015).
90. Droguett, A. et al. Gremlin, a potential urinary biomarker of anca-associated crescentic glomerulonephritis. *Sci. Rep.* 9, 1–9 (2019).
91. Trionfini, P., Benigni, A. & Remuzzi, G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 11, 23–33 (2015).
92. Lai, J. Y. et al. MicroRNA-21 in glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26, 805–816 (2015).
93. Wang, B. et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF-beta1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 252–265 (2012).
94. Pasala, S.; Carmody, J.B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2017, 102, 37–43.
95. Uwaezuoke, S.N.; Ayuk, A.C.; Muoneke, V.U.; Mbanefo, N.R. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018, 29, 775–784.
96. Kodama, F.; Asanuma, K.; Takagi, M.; Hidaka, T.; Asanuma, E.; Fukuda, H.; Seki, T.; Takeda, Y.; Hosoe-Nagai, Y.; Asao, R.; et al. Translocation of dendrin to the podocyte nucleus in acute glomerular injury in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013, 28, 1762–1772.
97. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med.* 2022 Mar 31;12(4):548.
98. Kostovska, I.; Tosheska-Trajkovska, K.; Topuzovska, S.; Cekovska, S.; Spasovski, G.; Kostovski, O.; Labudovic, D. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J. Med. Biochem.* 2020, 39, 83-90.
99. Song, J.; Yu, J.; Prayogo, G.W.; Cao, W.; Wu, Y.; Jia, Z.; Zhang, A. Understanding kidney injury molecule 1: A novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am. J. Transl. Res.* 2019, 11, 1219–1229.
100. Rysz, J.; Gluba-Brzózka, A.; Franczyk, B.; Jabłonowski, Z.; Ciałkowska-Rysz, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1702.

101. Kamijo-Ikemori, A.; Sugaya, T.; Kimura, K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease. *Rinsho Byori* 2014, 62, 163-170.
102. Hosohata, K.; Matsuoka, H.; Kumagai, E. Association of urinary vanin-1 with kidney function decline in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2021, 23, 1316-1321.
103. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, Federico G, Wagner M, Triem S, et al. Dickkopf-3 (DKK3) in urine identifies patients with short-term risk of eGFR loss. *J Am Soc Nephrol.* (2018) 29: 2722-33.
104. Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L, et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *The Journal of Clinical Investigation.* 2021 Feb ;131(3):139927.
105. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 23; 8:645187.
106. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE Inhibitors to prevent endstage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post-hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2832-7.
107. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345: 861-9.
108. Chen TK, Sperati CJ, Thavarajah S, Grams ME. Reducing Kidney Function Decline in Patients With CKD: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jun; 77(6): 969-983.
109. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383 (23): 2219-2229.
110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-S115.
111. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380 (24) : 2295-2306.
112. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
113. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int.* 2021 Jul;100(1):24-26.
114. Heerspink HJL, Parving H-H, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* (2019)

393:1937-47.

115. Komers R, Diva U, Inrig JK, Loewen A, Trachtman H, Rote WE. Study design of the Phase 3 sparsentan versus irbesartan (DUPLEX) Study in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep.* (2020) 5:494-502.
116. Ruiz-Ortega M, Lamas S, Ortiz A. Antifibrotic Agents for the Management of CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022 Aug;80(2):251-263.
117. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1144-1151.
118. Kulikowski, E. et al. Apabetalone mediated epigenetic modulation is associated with favorable kidney function and alkaline phosphatase profile in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 43, 449-457 (2018).
119. Adler, S. G. et al. Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 1420-1428 (2010).