

# INTERACCIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN, EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA REMODELACIÓN CARDIORRENAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PERSPECTIVAS FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS

## INTERACTION BETWEEN INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND CARDIORENAL REMODELING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: PHYSIOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Iván Velasco Pomader<sup>1</sup>

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define ahora como una condición sistémica en la que la inflamación crónica y el aumento del estrés oxidativo impulsan la fibrosis renal acelerada y el daño cardiovascular, lo que contribuye a perpetuar el síndrome cardio-renal-metabólico (CKM) <sup>(1,3)</sup>. El desarrollo de nuevos modelos y grandes ensayos clínicos en los últimos cinco años ha informado que las vías inflamatorias (NF- $\kappa$ B, NLRP3, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y los ROS (Reactive Oxygen Species) de las mitocondrias, o NOX (Noxious Oxidants), conducen a un ciclo vicioso auto-reforzante que provoca disfunción endotelial, rigidez vascular y remodelación del ventrículo izquierdo incluso en las etapas tempranas de la ERC, en forma de una cascada de señalización inflamatoria <sup>(1,2)</sup>. Esto resalta la necesidad de que los médicos desarrollen un plan para integrar métodos que interrumpan esta vía, a fin de mitigar estos efectos y mejorar los resultados de los pacientes. Los desarrollos terapéuticos recientes, por ejemplo, finerenona, inhibidores de SGLT2 o agonistas del receptor GLP-1, pueden proporcionar una protección cardiorrenal clínicamente significativa más allá de las

funciones hemodinámicas y metabólicas, probablemente mediada por la supresión de las vías inflamatorias-oxidativas <sup>(4,7)</sup>. Esta revisión destaca informes experimentales y clínicos recientes sobre estos mecanismos y describe nuevas intervenciones dirigidas a la interfaz inflamatoria-oxidativa en la ERC.

**Palabras Clave:** enfermedad renal crónica; inflamación; estrés oxidativo; NLRP3; finerenona; inhibidor de SGLT2; agonista del receptor GLP-1; remodelación cardiorrenal.

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is now defined as a systemic condition in which chronic inflammation and increased oxidative stress drive accelerated renal fibrosis and cardiovascular damage, contributing to the perpetuation of cardiorenal-metabolic syndrome (CKM) <sup>(1,3)</sup>. The development of novel models and large clinical trials over the past five years has reported that inflammatory pathways (NF- $\kappa$ B, NLRP3, IL-6, TNF- $\alpha$ ) and mitochondrial reactive oxygen species (ROS), or noxious oxidants (NOX), lead to a self-reinforcing vicious cycle that causes

*Correspondencia:*  
Iván Velasco Pomader  
ORCID:  
0009-0008-8709-9395  
ivelascomader@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar

Recibido: 06-01-2026  
Corregida: 16-02-2026  
Aceptación: 18-02-2026

1) Primer año de nefrología en la Universidad Católica Argentina (UCA)

endothelial dysfunction, vascular stiffness, and left ventricular remodeling even in the early stages of CKD, in the form of an inflammatory signaling cascade <sup>(1,2)</sup>. This underscores the need for clinicians to develop a plan to integrate methods that disrupt this pathway to mitigate these effects and improve patient outcomes. Recent therapeutic developments, such as finerenone, SGLT2 inhibitors, and GLP-1 receptor agonists, can provide clinically significant cardiorenal protection beyond hemodynamic and metabolic effects, likely mediated by suppression of inflammatory-oxidative pathways <sup>(4,7)</sup>. This review highlights recent experimental and clinical reports on these mechanisms and describes novel interventions targeting the inflammatory-oxidative interface in CKD.

**Keywords:** chronic kidney disease; inflammation; oxidative stress; NLRP3; finerenone; SGLT2 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; cardiorenal remodeling.

## INTRODUCCIÓN

La ERC sigue siendo un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad por cualquier causa a nivel mundial <sup>(1)</sup>. Los marcos conceptuales actuales describen la ERC, la ECV y los trastornos metabólicos como componentes de un único eje cardiovascular-renal-metabólico (CKM), en el que el riñón es tanto impulsor como diana de la lesión sistémica <sup>(2,3)</sup>. Una característica central de este eje es la coexistencia de inflamación crónica y estrés oxidativo, ambos detectables incluso en reducciones moderadas de la TFGe y correlacionados con cambios cardíacos estructurales.

Los objetivos de esta revisión son resumir los datos recientes sobre las vías inflamatorias y oxidativas en la ERC, integrar los hallazgos experimentales en animales con las observaciones en humanos y discutir las implicaciones terapéuticas de estos mecanismos en el contexto de ensayos cardiorrenales recientes.

### Inflamación en la Enfermedad Renal Crónica

La ERC se caracteriza por la activación persistente de la inmunidad innata. Las toxinas

urémicas, la acidosis metabólica, la endotoxemia relacionada con la disbiosis y la señalización de cristales o uratos estimulan las vías del receptor tipo Toll (TLR)–NF- $\kappa$ B en monocitos, células epiteliales tubulares y endotelio vascular, lo que aumenta la transcripción de IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 y de moléculas de adhesión <sup>(1,2)</sup>. Estos mediadores se han asociado sistemáticamente con la disfunción endotelial y una progresión más rápida de la ERC en cohortes contemporáneas <sup>(3)</sup>. En estadios tempranos de la ERC, una proporción importante de pacientes permanece asintomática y las primeras manifestaciones suelen ser hipertensión arterial, albuminuria y/o alteraciones en los parámetros de laboratorio. Conforme progresa la enfermedad, aumenta la carga de toxinas urémicas y de mediadores proinflamatorios, pudiendo aparecer síntomas urémicos y de sobrecarga de volumen (p. ej., astenia, edemas, disnea), que reflejan un fenotipo clínico de mayor riesgo cardiovascular y renal. Estos síntomas a menudo se relacionan con la activación de las vías TLR–NF- $\kappa$ B, lo que provoca inflamación y complicaciones vasculares, resaltando los efectos tangibles de estos procesos moleculares en la práctica clínica. Un avance relevante de los últimos cinco años es la identificación del inflammasoma NLRP3 como un amplificador clave de la inflamación renal. En 5/6 ratas a las que se les realizaron nefrectomías y en ratones con enfermedad renal crónica inducida por adenina, la activación de NLRP3 aumentó la IL-1 $\beta$  y la IL-18, agravó la fibrosis intersticial y se acompañó de un mayor depósito de colágeno cardíaco. La inhibición farmacológica o genética de NLRP3 (NOD-like receptor Pyrin domain containing <sup>(3)</sup>) atenuó la lesión renal y miocárdica, lo que respalda un vínculo mecanístico entre la inflamación renal y la remodelación de órganos distantes <sup>(1,2)</sup>. El eje intestino-riñón también contribuye a este estado inflamatorio. La disbiosis, a nivel de la microbiota intestinal, asociada a la ERC, aumenta los niveles circulantes de LPS y de p-cresil sulfato, que activan el endotelio vascular y promueven el reclutamiento de monocitos. Los modelos murinos colonizados con microbiota de ERC mostraron una mayor expresión de VCAM-1 aórtica y una mayor

rigidez arterial, lo que reproduce las observaciones en la ERC humana <sup>(2,3)</sup>.

### **Estrés Oxidativo y Disfunción Mitocondrial**

El estrés oxidativo en la ERC se debe al aumento de la generación de ROS y al deterioro de las defensas antioxidantes. Las principales fuentes de ROS son las NADPH oxidasas (especialmente la NOX4 en células renales y vasculares), la eNOS desacoplada, la xantina oxidasa y las mitocondrias disfuncionales <sup>(2)</sup>. Paralelamente, los sistemas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) se regulan hacia abajo o se consumen durante la ERC, lo que predispone a la peroxidación lipídica y al daño de las proteínas y del ADN. El daño mitocondrial tiene una doble función: produce un exceso de mtROS y libera ADN mitocondrial (ADNmt) y cardiolipina, que actúan como patrones moleculares asociados al daño y activan NLRP3, cerrando el ciclo inflamatorio-oxidativo. En las ratas que recibieron nefrectomías, el tratamiento con el antioxidante MitoQ, dirigido a las mitocondrias, redujo la mtROS, disminuyó la activación de NLRP3 y mejoró la histología renal, lo que sugiere que las ROS mitocondriales son procesables en la ERC <sup>(9)</sup>. Cabe destacar que actualmente se está realizando un ensayo clínico que evalúa la eficacia de MitoQ en pacientes con ERC, lo que evidencia el impulso translacional y ofrece esperanza de posibles aplicaciones terapéuticas en seres humanos.

### **Interacción Entre Inflamación y Estrés Oxidativo y Consecuencias Vasculares y Cardíacas**

La inflamación y el estrés oxidativo se potencian mutuamente: las citocinas regulan positivamente la NOX y favorecen el desacoplamiento de la eNOS, mientras que las ROS activan NF- $\kappa$ B y AP-1, perpetuando la producción de citocinas <sup>(1,3)</sup>. Este ciclo bidireccional conduce a la pérdida de la biodisponibilidad del óxido nítrico, al aumento de la endotelina-1 y a la promoción de la calcificación vascular, determinantes clave de la rigidez arterial en la ERC <sup>(3)</sup>. La angiotensina II se encuentra en la intersección de estas señales, ya que desencadena tanto la producción de ROS como la fibrosis mediada por TGF- $\beta$ , lo que

explica la magnitud de la lesión cardiorrenal inducida por el SRAA en modelos experimentales y en enfermedades humanas <sup>(8)</sup>.

### **Evidencia Experimental y Clínica**

#### **Datos de los animales**

Los estudios recientes con roedores han sido especialmente informativos. En modelos de nefrectomía subtotal y ERC con adenina, la inhibición de NF- $\kappa$ B, NOX4 o NLRP3 redujo de forma consistente la fibrosis renal y limitó la hipertrofia ventricular izquierda, lo que indica que dichas vías operan a lo largo del eje cardiorrenal <sup>(1,2)</sup>. Las intervenciones antioxidantes (N-acetilcisteína, coenzima Q10, MitoQ) disminuyeron los marcadores oxidativos aórticos y mejoraron la distensibilidad vascular en animales urémicos, lo que respalda el concepto de que el estrés oxidativo es causal de la vasculopatía relacionada con la ERC <sup>(9)</sup>. En ratones con nefropatía diabética, la inhibición temprana de SGLT2 disminuyó el consumo tubular de oxígeno, redujo la mtROS y reguló negativamente la IL-6 y la TNF- $\alpha$ , lo que proporcionó el trasfondo mecanístico, confirmado posteriormente en ensayos clínicos <sup>(6)</sup>. En modelos experimentales de ERC inducida por adenina, nefropatía obstructiva (UUO) y nefropatía diabética, la activación del SRAA (especialmente Ang II/AT1R) se integra con un programa de daño tisular dominado por el estrés oxidativo y la señalización inflamatoria/profibrótica. En estos escenarios, Ang II incrementa la generación de ROS vía NADPH oxidasas (incluyendo NOX4) y establece un circuito de amplificación con la mitocondria ( $\uparrow$ mtROS, “crosstalk” NOX–mtROS), con deterioro bioenergético y favoreciendo activación de vías como NF- $\kappa$ B y el aumento de mediadores pro inflamatorios (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1), además de potenciar señales profibróticas clave (TGF- $\beta$ /SMAD) que se traducen en mayor expresión de  $\alpha$ -SMA, colágeno y fibronectina, con expansión de matriz y progresión de fibrosis renal <sup>(15,17)</sup>. En consistencia con ello, en modelos UUO se ha demostrado que el bloqueo del AT1R con losartán atenúa la fibrosis y modula rutas TGF- $\beta$ /Smad y programas metabólicos vinculados a remodelación, lo que apoya que parte del beneficio del bloqueo del SRAA en preclínica excede lo hemodinámico y se asocia

con reducción coordinada de marcadores de estrés oxidativo, inflamación y fibrosis <sup>(17,18)</sup>.

En paralelo, los mismos ejes Ang II–ROS–mitocondria operan en el componente cardiovascular del síndrome cardiorrenal. La señalización por Ang II no solo aumenta la ROS citosólica, sino que también se vincula con un aumento de la ROS mitocondrial, con daño mitocondrial y con la activación de programas de remodelación, lo que favorece la hipertrofia y la fibrosis miocárdicas en modelos en los que predomina la sobrecarga neurohormonal <sup>(19)</sup>. En este marco, la evidencia experimental respalda que la intervención en el eje SRAA puede modular un “nodo” fisiopatológico común: disminuir la señalización de AT1R reduce la activación oxidativa (NOX/mtROS), atenúa la transducción pro inflamatoria y limita la activación de rutas profibróticas que impulsan la remodelación estructural, tanto en riñón como en corazón <sup>(15,17)</sup>. De forma complementaria, revisiones recientes integran estos hallazgos y proponen que la regulación de NOX4/mtROS y de la homeostasis mitocondrial constituye un punto de convergencia por el cual el bloqueo del SRAA puede afectar la progresión de la fibrosis renal y la remodelación cardiovascular en distintos modelos experimentales de daño crónico <sup>(15,16,19)</sup>.

### Observaciones humanas

Las cohortes contemporáneas de ERC muestran que la PCR de alta sensibilidad, la IL-6, el TNF- $\alpha$  y los marcadores circulantes de estrés oxidativo (8-isoprostano, malondialdehído) predicen de forma independiente eventos cardiovasculares y una disminución más rápida de la TFGe, incluso tras ajustar por albuminuria y presión arterial <sup>(1,3)</sup>. En hemodiálisis, las membranas bioincompatibles y el dializado de baja calidad aumentan la carga oxidativa; el cambio a filtros biocompatibles de alto flujo y al dializado ultrapuro reduce la IL-6 y las LDL oxidadas y mejora la función endotelial, lo que demuestra que parte de la carga inflamatoria-oxidativa es modificable <sup>(2)</sup>.

### Estrategias Terapéuticas Dirigidas a la Interfaz Inflamatoria-Oxidativa

El bloqueo del SRAA (IECA/ARA2) es una estrategia central en la ERC por su impacto en

los desenlaces renales y por sus efectos “pleiotrópicos” en la interfaz inflamación–estrés oxidativo–remodelación. En la nefropatía diabética por DM2, el ensayo RENAAL demostró que losartán reduce el riesgo de progresión renal (p. ej., duplicación de la creatinina/ERCT) y disminuye la proteinuria, consolidándolo como pilar terapéutico más allá del control tensional aislado <sup>(20)</sup>. Complementariamente, estudios clínicos en humanos han mostrado que los ARA2 pueden reducir biomarcadores de estrés oxidativo (p. ej., 8-OHdG y 8-iso-PGF2 $\alpha$  urinarios) en pacientes con nefropatía diabética/hipertensión, aportando plausibilidad clínica a un efecto modulador de vías redox e inflamatorias asociadas a la progresión <sup>(21)</sup>. En el componente cardíaco, dentro del espectro del SRAA, en el subanálisis de biomarcadores del RALES, se observó que la espironolactona se asocia con la reducción de los marcadores de recambio de la matriz extracelular (turnover de colágeno), lo que apoya una acción antifibrótica asociada a una menor remodelación miocárdica <sup>(22)</sup>. En conjunto, la evidencia clínica sustenta que el bloqueo del SRAA combina beneficios en los desenlaces renales con cambios medibles en biomarcadores de oxidación y fibrosis, coherentes con su rol en la remodelación cardiorrenal <sup>(20,22)</sup>.

### Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides no Esteroides

Finerenona es el ejemplo clínico más sólido de cómo la biología antifibrótica/antiinflamatoria se traduce en mejores resultados. En los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, finerenona, sumada al bloqueo optimizado del SRAA, redujo la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares en pacientes con ERC y DM2 <sup>(4,5)</sup>. Estudios preclínicos y traslacionales demostraron que finerenona regula negativamente los genes proinflamatorios (MCP-1) y profibróticos (COL1A1, TGF- $\beta$ 1) y atenúa el estrés oxidativo, con una menor incidencia de hiperpotasemia que la de los ARM esteroidales <sup>(10)</sup>. Los análisis post hoc realizados hasta 2023 indican un beneficio aditivo al combinarse con inhibidores de SGLT2 <sup>(10)</sup>.

### Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 proporcionan

protección cardiorenal en la ERC diabética y no diabética, como lo demuestran DAPA-CKD (2020) y EMPA-KIDNEY (2023) <sup>(6,11)</sup>. Además del efecto hemodinámico, el bloqueo de SGLT2 mejora la oxigenación renal, activa AMPK/SIRT1, suprime NLRP3 y disminuye las ROS mitocondriales, lo que alinea su beneficio clínico con un mecanismo antiinflamatorio-antioxidante <sup>(6)</sup>. En pacientes con ERC, más allá de la reducción de eventos cardiorenales demostrada en ensayos de gran escala, se han publicado estudios clínicos fisiopatológicos que documentan mejoras estructurales cardíacas compatibles con una menor remodelación. En DECODE-CKD, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, dapagliflozina produjo una reducción significativa del índice de masa ventricular izquierda (LVMI) a los 6 meses en una cohorte heterogénea de ERC, lo que sugiere un efecto favorable temprano sobre la hipertrofia y la remodelación miocárdicas en este grupo de alto riesgo <sup>(23)</sup>.

En el componente vascular, los datos de ensayos en ERC albuminúrica apoyan un impacto de la ERC sobre la rigidez arterial. En el análisis del estudio GLUTREPRO, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con una disminución del índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI por sus siglas en inglés) durante la fase aleatorizada y, además, el efecto fue independiente del control tensional, lo cual es consistente con una mejoría del fenotipo de rigidez vascular y, por extensión, con un potencial mecanismo de protección cardiovascular en ERC <sup>(24)</sup>.

### Agonistas del Receptor GLP-1

Los agonistas del receptor GLP-1 (liraglutida, semaglutida) reducen la albuminuria y los eventos cardiovasculares mayores en la diabetes tipo 2 con alto riesgo renal-cardiovascular <sup>(7)</sup>. Estudios experimentales realizados entre 2021 y 2023 demostraron que los agonistas del receptor GLP-1 potencian las defensas antioxidantes dependientes de Nrf2, mejoran la biodisponibilidad del NO e inhiben el NF-κB en modelos de enfermedad renal crónica diabética, lo que sugiere una acción vascular y renal directa que complementa la de los inhibidores de SGLT2. En años recientes, los agonistas del receptor GLP-1 han reforzado

su relevancia en el eje cardiometabólico-renal.

El ensayo FLOW fue el primero diseñado específicamente para evaluar un GLP-1RA (semaglutida s.c. semanal) en relación con desenlaces renales en pacientes con DM2 y ERC. FLOW demostró una reducción del riesgo de desenlaces renales clínicamente relevantes y, además, una disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares, junto con una mejoría de marcadores como la albuminuria, lo que refuerza la idea de una protección renal y cardiovascular en una población de alto riesgo <sup>(14)</sup>. En paralelo, el ensayo SOUL aportó evidencia cardiovascular contemporánea con semaglutida oral, mostrando una reducción de eventos cardiovasculares mayores en personas con DM2 y enfermedad aterosclerótica establecida y/o ERC, un hallazgo particularmente pertinente en ERC debido a la elevada carga de morbimortalidad cardiovascular <sup>(14)</sup>.

Finalmente, en relación con la “interfaz” inflamación-oxidación y remodelación, REMODEL se integra como un estudio clínico fisiopatológico en personas con DM2 y ERC, diseñado para caracterizar cómo la semaglutida podría modificar rutas biológicas vinculadas a la progresión renal y a la remodelación cardiorenal. REMODEL utiliza un enfoque multiparamétrico que combina imágenes avanzadas, evaluación estructural/molecular (incluyendo aproximaciones tisulares) y biomarcadores en sangre y orina, con el objetivo de vincular la intervención con cambios en la inflamación, el estrés oxidativo y las vías profibróticas, más allá de los desenlaces clínicos tradicionales <sup>(14)</sup>.

### Enfoques Emergentes

Otras estrategias incluyen activadores de Nrf2 (metil bardoxolona), antioxidantes dirigidos a las mitocondrias (MitoQ, SkQ1) e inhibidores de la vía de las citocinas (IL-1β, IL-6). Aunque su aplicación clínica aún es limitada, estos agentes confirman que la acción sobre nódulos inflamatorios o redox específicos puede revertir el daño estructural en la ERC experimental <sup>(9)</sup>. También se ha demostrado que, en ratones urémicos, la modulación del eje FGF23-Klotho-vitamina D, frecuentemente alterado en la ERC, restaura el NO endotelial y reduce las ROS aórticas.

## DISCUSIÓN

La evidencia presentada en esta revisión subraya el papel fundamental de la inflamación y el estrés oxidativo en la fisiopatología del síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CKM) en la enfermedad renal crónica (CKD). Estudios experimentales en animales han demostrado que incluso una lesión renal moderada (p. ej., nefrectomía 5/6, ERC inducida por adenina o ácido fólico) se acompaña de aumentos tempranos de ROS, de la activación del inflamasoma NLRP3 y de fibrosis miocárdica o vascular <sup>(9)</sup>. Una comparación reciente con modelos de rata (2025) encontró que la ERC inducida por ácido fólico produjo niveles significativamente más altos de TNF- $\alpha$ , IL-6 y MDA que la ERC inducida por adenina, lo que destaca respuestas inflamatorias/oxidativas diferenciales según el estímulo lesivo <sup>(9)</sup>. En cohortes humanas, los datos anidados de casos y controles de 2025 indican que una puntuación compuesta de estrés inflamatorio-oxidativo se correlaciona fuertemente con la incidencia de ERC en individuos con alto riesgo cardiovascular (OR por incremento de 1 DE: 2,06; IC del 95 %: 1,49-2,83) <sup>(1)</sup>. Esto refuerza el concepto de que la inflamación y el estrés oxidativo pueden preceder y predecir el deterioro renal, no simplemente seguirlo. Además, un estudio transversal en pacientes en hemodiálisis (2025) encontró un aumento de PTX3 y una disminución de vitamina C tras la diálisis, lo que sugiere que la carga oxidativa-inflamatoria se ve exacerbada por la propia diálisis y podría ser modificable <sup>(3)</sup>. Estos hallazgos tienen relevancia práctica para la terapia. Los beneficios clínicos observados con finerenona, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1 probablemente reflejan más que efectos hemodinámicos o glucémicos; de hecho, pueden dirigirse al eje inflamatorio-oxidativo molecular. Por ejemplo, finerenona redujo la expresión de MCP-1 y COL1A1 en análisis translacionales <sup>(10)</sup>. Sin embargo, quedan preguntas importantes. Primero, si bien las terapias reducen los eventos, su efecto sobre los biomarcadores de inflamación y de estrés oxidativo está menos bien caracterizado en poblaciones con ERC. Segundo, la contribución relativa de la inflamación frente a los mecanismos oxidativos en los compartimentos cardíacos y renales no está clara. Finalmente, el momento de

la intervención importa: los datos animales sugieren un beneficio cuando se realiza temprano en el curso de la ERC <sup>(8)</sup>. En conjunto, la evidencia sugiere que la progresión de la ERC y la remodelación cardiorrenal no dependen solo de factores hemodinámicos, sino también de la interacción entre la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, modulada por ejes como el intestino-riñón y el SRAA. La integración terapéutica actual (bloqueo del SRAA, iSGLT2 y agonistas de GLP-1) ofrece un marco coherente: además del control de la presión y la albuminuria, estas intervenciones podrían impactar en las vías inflamatorias y profibróticas. Persisten brechas relevantes: identificar biomarcadores útiles en la práctica clínica, definir el momento óptimo para intervenir y precisar el beneficio diferencial según fenotipos (diabéticos vs no diabéticos, albuminuria alta vs baja), para personalizar estrategias y maximizar la protección cardiorrenal.

La integración de estos conocimientos fisiopatológicos en la práctica clínica aún es incompleta. Ningún ensayo aleatorizado a gran escala se ha centrado específicamente en la terapia antiinflamatoria/antioxidante para la ERC, más allá de los fármacos cardiorrenales actuales. Además, existe escasez de datos en poblaciones con ERC no diabéticas, en las que la carga inflamatoria-oxidativa puede variar. En este sentido, abordar el estilo de vida, el eje intestino-riñón y las anomalías metabólicas (p. ej., obesidad, dislipidemia) podría ofrecer un beneficio adicional, como sugiere una revisión de 2025 que señala la desregulación de la autofagia, la peroxidación lipídica y la inflamación metabólica como factores que impulsan la progresión de la ERC <sup>(5)</sup>.

## CONCLUSIONES

La inflamación y el estrés oxidativo son potentes promotores de la remodelación cardiorrenal en la enfermedad renal crónica (ERC). La evidencia clínica sólida, tanto experimental como emergente, indica que estos procesos median la fibrosis renal, la calcificación vascular, la hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la reserva cardíaca y renal. Estudios recientes con finerenona, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor GLP-1 han demostrado

que dirigir el eje inflamatorio-oxidativo puede tener un impacto significativo en el estado renal y cardiovascular. Sin embargo, todavía existen lagunas en la identificación temprana, en el uso óptimo de los biomarcadores y en los mecanismos de la ERC no diabética. La orientación precisa de estas vías podría revolucionar el manejo del síndrome de ERC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ruiz-Ortega M, Rayego -Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues -Diez RR. Abordaje de la inflamación en la enfermedad renal crónica. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):383-411. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0270-2>
- 2) Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica: perspectivas fisiopatológicas y opciones terapéuticas. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(12):805-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00471-z>.
- 3) Stenvinkel P, Pecoits -Filho R, Ketteler M. Vinculación entre la inflamación y la enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica: mecanismos fisiopatológicos e implicaciones clínicas. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):1-12.
- 4) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Efecto de la finerenona en la evolución de la enfermedad renal crónica en la diabetes tipo 2 (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- 5) Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenona y resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 (FIGARO-DKD). *Circulation.* 2021;143(6):540-552. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>
- 6) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD). *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- 7) Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutida y resultados renales en diabetes tipo 2. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-848. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal616011>.
- 8) Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Transducción de señales de angiotensina II: una actualización sobre los mecanismos de fisiología y fisiopatología. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1627-1738. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>.
- 9) Canet J, Balligand JL. Enfoques terapéuticos para el estrés oxidativo en la hipertensión y la enfermedad renal crónica. *Pharmacol Res.* 2022;175:106035 . Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106035>.
- 10) Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos: terapias emergentes para enfermedades cardiorrenales y metabólicas. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(2):160-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.005>
- 11) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (EMPA-KIDNEY). *N Engl J Med.* 2023;388:117-127 . Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
- 12) Quetglas-Llabrés MM, Díaz-López A, Bouzas C, Monserrat-Mesquida M, Salas- Salvadó J, et al. Asociación entre biomarcadores de inflamación oxidativa y enfermedad renal crónica incidente en personas con alto riesgo cardiovascular: un estudio de casos y controles anidado. *Antioxidantes.* 2025;14(8):975. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox14080975>
- 13) Khalif AAF, Mshimesh BAR, Abood DAH, Al-Qaysi SAO. Análisis comparativo de indicadores de estrés inflamatorio y oxidativo en modelos de rata con enfermedad renal crónica inducida por adenina frente a ácido fólico; un estudio experimental. *J Nephropathol.* 2025;14(3 ):e 27617. Disponible en: <https://doi.org/10.34172/jnp.2025.27617>.
- 14) Apperloo EM, Heerspink HJL, van Raalte DH, Muskiet MHA. GLP-1-based therapeutics for cardiorenal protection in metabolic diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2026;41(2):207-219. Published 25 Jun 2025. doi:10.1093/ndt/gfaf110.
- 15) Ho HJ, Shirakawa H. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Cells.* 2022 Dec 25;12(1):88. doi:10.3390/cells12010088.
- 16) Bhullar SK, Dhalla NS. Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy. *Cells.* 2022 Oct 22;11(21):3336. doi:10.3390/cells11213336.
- 17) Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic Biol Med.* 2021 Aug 20;172:65–81. doi:10.1016/

- j.freeradbiomed.2021.05.034.
- 18) Zou J, et al. Losartan ameliorates renal interstitial fibrosis through metabolic pathway and Smurfs-TGF- $\beta$ /Smad. *Biomed Pharmacother.* 2022 May;149:112931. doi:10.1016/j.biopha.2022.112931.
- 19) Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(10):1085–1094. doi:10.1089/ars.2012.4604.
- 20) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
- 21) Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2006;47:699–705. doi: 10.1161/01.HYP.0000203826.15076.4b.
- 22) Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B; RALES Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the RALES. *Circulation.* 2000;102(22):2700–2706. doi: 10.1161/01.CIR.102.22.2700.
- 23) Bartholdy KV, Johansen ND, Skaarup KG, Modin D, et al. Cardiac Effects of Dapagliflozin in People with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evidence.* 2025;4(11):EVIDoa2500158. doi: 10.1056/EVIDoa2500158.
- 24) Russo E, Cappadona F, Macciò L, Di Vincenzo J, et al. Dapagliflozin Reduces Ambulatory Arterial Stiffness Index in CKD Patients with and Without Diabetes Independently of Blood Pressure Control: Results from the GLUTREPRO Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2025. doi: 10.1007/s40292-025-00764-3.