



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE GUAYAQUIL**

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**DETECCIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO
RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* CON ENFERMEDADES RENALES
CRÓNICAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA
POLIMERASA EN TIEMPO REAL**

*Trabajo de titulación previo a la obtención
del título de Ingeniero(a) en Biotecnología*

AUTORES:

CIELO ASALIAH ROSADO ESPINOZA
JUAN JOSE VALENCIA POTOSÍ

TUTOR:

PhD. BRENDA PATRICIA LÓPEZ ULLOA

GUAYAQUIL – ECUADOR

2026

**CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN**

Nosotros, **Cielo Asaliah Rosado Espinoza** con documento de identificación N° 0956749014 y **Juan José Valencia Potosí** con documento de identificación N° 0931927388; manifestamos que:

Somos los autores y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Guayaquil, 29 de enero del año 2026

Atentamente,



Cielo Asaliah Rosado Espinoza

CI: 0956749014



Juan José Valencia Potosí

CI: 0931927388

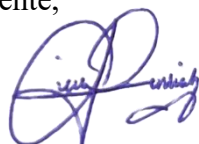
**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotros, **Cielo Asaliah Rosado Espinoza** con documento de identificación N° 0956749014 y **Juan José Valencia Potosí** con documento de identificación N° 0931927388 expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autoras del trabajo experimental: **DETECCIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* CON ENFERMEDADES RENALES CRÓNICAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL**, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingeniero/a en Biotecnología, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 29 de enero del año 2026

Atentamente,



Cielo Asaliah Rosado Espinoza

CI: 0956749014



Juan José Valencia Potosí

CI: 0931927388

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, **Brenda Patricia López Ulloa** con documento de identificación N° 0960450922, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **DETECCIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* CON ENFERMEDADES RENALES CRÓNICAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL**, realizado por **Cielo Asaliah Rosado Espinoza**, con documento de identificación N°0956749014 y **Juan José Valencia Potosí** con documento de identificación N°0931927388, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo Experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 29 de enero del año 2026

Atentamente,

Brenda Patricia López Ulloa

CI: 0960450922

Agradecimiento

Cielo Rosado

Mi profundo agradecimiento a la docente que nos ha guiado en todo este camino hacia el presente logro académico, agradezco a nuestra tutora de tesis Brenda López que, con una inmensa paciencia nos ha apoyado, compartido sus conocimientos de manera abnegada y colaborado en todo momento a lo largo de nuestra formación académica. Agradezco a la docente Carolina Ulloa por compartir sus enseñanzas y quien, en todo momento estuvo presente para nosotros.

A mis padres, Jessenia Espinoza y Gustavo Quijano, les agradezco con todo mi corazón por apoyarme y siempre dar todo de sí mismos para que logre perseguir mis sueños, nada de esto lo habría logrado sin ellos, mucho menos por la educación y valores que me inspiran. Agradezco a mis abuelos, Luisa, Antonio y Ángel, a mis tíos, Karyma, Verónica, Florencia y Héctor por recibirme de brazos abiertos en sus casas para lograr acceder a mis estudios.

A mi compañero Juan Valencia, quien ha sido un gran amigo y durante todo este tiempo, me ha enseñado la importancia de ser perseverante, luchar por seguir tus sueños, pero, sobre todo, me ha demostrado que lo más importante es mantenerse fiel a uno mismo.

A mis amigas, Gianella, Paola, Andrea, Denisse, Majo, Gabriela, Paulette y José, por demostrarme que la amistad nos sostiene hasta en los peores momentos, que muchas veces de quienes menos lo esperas, mayor es el apoyo y cariño que recibirás. A mis compañeros de fuego, Jesús, Tyrone y Josué, por apoyarme a seguir adelante en mis metas académicas y bomberiles, les agradezco por brindarme momentos de distracción y compañerismo. A Israel, por su infinita paciencia para transformar los desvelos en momentos de paz, por creer en mí y acompañarme en cada momento.

Quiero expresar mi mayor agradecimiento a mi alma gemela, mi hermana y mi mejor amiga, agradezco por ser la persona que ha estado para mí incluso cuando me encontraba perdida en mi mente. Muchas gracias, Gema, por entenderme de una manera tan única, por escucharme, por motivarme a dar lo mejor de mí; le agradezco a Dios por permitir compartir esta vida contigo, si bien la distancia física nos separa, siempre y en cada paso que dé te sentiré a mi lado. Hasta que la vida nos vuelva a reencontrar, te seguiré extrañando como las estrellas extrañan al sol en el cielo de la mañana.

Agradecimiento

Juan Valencia

No puedo irme sin antes agradecer a la Universidad Politécnica Salesiana y a todo el grupo de docentes y administrativos que conforman la carrera de Biotecnología; gracias por el aprendizaje y las enseñanzas.

A mi tutora de tesis, la Dra. Brenda López; la mejor. Se ganó mi aprecio durante estos años, le quedó muy agradecido por todo el apoyo brindado, todo lo que pude aprender y compartir con usted.

Agradezco al personal del Hospital Naval de Guayaquil, al Dr. Gualoto y a la Dra. Tomalá; gracias por brindar su apoyo y permitir que este trabajo de investigación sea posible. Un especial agradecimiento a los pacientes del área de nefrología del Hospital Naval; fueron la base de nuestro proyecto, gracias por sus buenas vibras y por el apoyo que nos brindaron a pesar de las circunstancias; de corazón les deseo lo mejor.

A José, Gianella, Emily, Valery, Paulette, Cielo, Andrea, Paola, Dennisse, Majo y Cesar; hermanos que me dio la vida. Gracias por hacer de estos 4 años una bonita experiencia, gracias por las risas, los llantos, por las miles de charlas y más que todo gracias por permitirle a este muchacho callado ser parte de ustedes; rezo porque todos sus deseos y aspiraciones se cumplan, los llevo en el corazón siempre.

Gracias a mi familia, por estar siempre ahí; sin su apoyo y amor esto no habría sido posible.

Intento poner amor y a Dios en todo lo que hago, te doy gracias por ser tú quien guía mi camino, por mostrarme que por más complicada que estén las cosas siempre hay una salida; gracias por no permitirme desfallecer.

Dedicatoria

Cielo Rosado

Con cariño y gratitud, le dedico este trabajo a mis padres, Jessenia y Gustavo, quienes fueron mi base de apoyo para lograr todos mis sueños. Este logro no podría ser posible sin sus enseñanzas.

Dedicado a la memoria de Héctor Rosado, quien se habría sentido orgulloso de presenciar este momento.

A mi hermana Gema, este logro es el resultado de todo el apoyo y motivación que me ha otorgado a lo largo de mi vida, sin ella y sin sus consejos no habría conseguido luchar por mis objetivos, por eso y mucho más, le dedico este escrito desde mi alma.

Dedicatoria

Juan Valencia

El presente trabajo de titulación me gustaría dedicárselo a mi madre, Marina, y mi hermana Naomi. Todo lo bueno que soy es gracias a ustedes y todo lo bueno que haga es por y para ustedes; son la razón de que me levante todos los días y me esfuerce por ser mejor.

A mis queridos abuelos; Olivero, Esperanza, Magdalena y Floresmilio, que con sus palabras de aliento me daban ese impulso extra que muchas veces me hacía falta.

A Juan José Valencia Marinez, mi padre; te llevo siempre, te recuerdo siempre y te amaré toda la vida.

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un problema de salud pública de gran relevancia debido a su alta prevalencia. Diversos estudios han señalado que los procesos inflamatorios desempeñan un papel clave en la progresión de esta patología; la interleucina-6 (IL-6) es uno de los mediadores más importantes. En el presente proyecto se evaluó la asociación entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* y la presencia de enfermedad renal crónica, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR). Se desarrolló un diseño observacional de tipo caso-control, conformado por 21 muestras correspondientes a pacientes diagnosticados con ERC y 22 muestras de individuos sanos considerados como grupo control. La genotipificación del polimorfismo rs1800795 se realizó mediante sondas específicas, para identificar los genotipos GG y GC en ambos grupos; no se registró la presencia del genotipo CC en ninguna de las poblaciones analizadas, esto indica una baja frecuencia del alelo C en la población. En el grupo de casos, el genotipo GG fue el más frecuente, con una frecuencia observada del 81 %, el genotipo GC representó el 19 %. En el grupo control se evidenció una mayor frecuencia del genotipo GG, del 77,3 %, seguido del genotipo GC con un 22,7 %. Las frecuencias genotípicas observadas fueron comparables con las frecuencias esperadas en ambos grupos, mediante la prueba de Hardy-Weinberg los valores de p fueron iguales a 1 en casos como en controles. Se estimó el odds ratio bajo un modelo dominante (GC + CC vs GG); el valor obtenido de OR fue de 0,8, con un intervalo de confianza al 95 % comprendido entre 0,183 y 3,503, se obtuvo un valor de p de 0,784. En conclusión, los hallazgos del presente estudio sugieren que el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* no se asocia de manera significativa con la enfermedad renal crónica en la muestra analizada.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; Polimorfismo; Interleucina-6; PCR en tiempo real.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) represents a major public health problem due to its high prevalence. Several studies have indicated that inflammatory processes play a key role in the progression of this disease, with interleukin-6 (IL-6) being one of the most important mediators. This project evaluated the association between the rs1800795 (-174 G/C) polymorphism of the IL-6 gene and the presence of chronic kidney disease using real-time polymerase chain reaction (qPCR). A case-control observational design was developed, consisting of 21 samples from patients diagnosed with CKD and 22 samples from healthy individuals considered as a control group. Genotyping of the rs1800795 polymorphism was performed using specific probes to identify the GG and GC genotypes in both groups; the presence of the CC genotype was not recorded in any of the populations analyzed, representing a low frequency of the C allele in the population. In the case group, the GG genotype was the most frequent, with an observed frequency of 81%, while the GC genotype accounted for 19%. In the control group, there was a higher frequency of the GG genotype, at 77.3%, followed by the GC genotype at 22.7%. The observed genotype frequencies were comparable to the expected frequencies in both groups; using the Hardy-Weinberg test, the p-values were equal to 1 in both cases and controls. The odds ratio was estimated under a dominant model (GC + CC vs. GG); the OR value obtained was 0.8, with a 95% confidence interval between 0.183 and 3.503, and a p-value of 0.784. In conclusion, the findings of this study suggest that the rs1800795 (-174 G/C) polymorphism of the IL-6 gene is not significantly associated with chronic kidney disease in the sample analyzed.

Keywords: Chronic kidney disease; Polymorphism; Interleukin-6; Real-time PCR.

Índice de contenido

Capítulo 1	1
Antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.2. Justificación.....	3
1.3. Hipótesis.....	3
1.4. Objetivos	3
1.4.1. Objetivo general	3
1.4.2. Objetivos específicos.....	4
Capítulo 2	5
Marco teórico	5
2.1. Enfermedad renal crónica.....	5
2.1.1. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica	6
2.1.2. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica.....	7
2.1.3. Papel de la inflamación en la progresión de la enfermedad renal crónica	9
2.2. Enfermedad renal crónica en Ecuador	11
2.2.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica	11
2.2.2. Factores de riesgo en la población ecuatoriana	12
2.2.3. Impacto en el sistema de salud.....	13
2.3. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica	15
2.3.1. Principios generales del diagnóstico de la ERC.....	15
2.3.2. Métodos de diagnósticos clínicos y de laboratorio	16

2.4.	Inflamación y citocinas en la enfermedad renal crónica	19
2.4.1.	Respuesta inflamatoria en enfermedades crónicas.....	19
2.4.2.	Citocinas proinflamatorias y su papel en la ERC.....	20
2.5.	Interleucina 6 (IL-6)	23
2.5.1.	Características generales de la interleucina 6.....	23
2.5.2.	Funciones biológicas de la IL-6	23
2.5.3.	Evidencia del rol de la IL-6 en la enfermedad renal crónica	25
2.6.	Marcadores genéticos y polimorfismos.....	26
2.6.1.	Marcadores genéticos en enfermedades crónicas.....	26
2.6.2.	Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)	28
2.7.	Polimorfismo rs1800795 del gen <i>IL-6</i>	29
2.7.1.	Características del gen <i>IL-6</i>	29
2.7.2.	Descripción del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C)	30
2.7.3.	Asociación del rs1800795 con enfermedades inflamatorias y renales.....	30
2.8.	Detección molecular del polimorfismo rs1800795 del gen <i>IL-6</i>	32
2.8.1.	Importancia de las técnicas moleculares en investigación biomédica	32
2.8.2.	Métodos de detección del polimorfismo rs1800795	33
2.8.3.	Aplicaciones en el estudio de la enfermedad renal crónica	34
Capítulo 3	35
Metodología	35
3.1.	Estrategia metodológica	35
3.2.	Definición del problema.....	35

3.3.	Diseño experimental.....	36
3.4.	Procedimiento experimental.....	37
3.4.1.	Toma de muestras	37
3.4.2.	Extracción de ADN	38
3.4.3.	Cuantificación de ADN	39
3.4.4.	Electroforesis en gel	39
3.5.	Análisis estadístico	40
Capítulo 4	41
Resultados y discusiones	41
4.1.	Análisis descriptivo de la muestra de estudio	41
4.2.	Análisis de la frecuencia alélica y genotípica	42
4.2.1.	Cuantificación de las muestras de ADN.....	42
4.2.2.	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo RS1800795.....	43
4.3.	Asociación entre el genotipo RS1800795 y las enfermedades renales crónicas.....	44
4.3.1.	Análisis de chi-cuadrado y equilibrio de Hardy-Weinberg	44
4.4.	Discusión.....	48
Capítulo 5	53
Conclusiones y recomendaciones	53
5.1.	Conclusiones	53
5.2.	Recomendaciones.....	54
Referencias bibliográficas	55
Anexos	74

Abreviaturas

AA Aminoácido

ACR Relación de albúmina-creatinina

ADN Ácido desoxirribonucleico

ARN Ácido ribonucleico

ATP Trifosfato de adenosina

C Citosina

CPR Proteína C-reactiva

CSF Factores estimulantes de colonias

ECV Enfermedad cardiovascular

ERC Enfermedad renal crónica

ERCT Enfermedad renal crónica en etapa terminal

FG Filtrado glomerular

G Guanina

IFN Interferones

IL-6 Interleucina-6

IMC Índice de masa corporal

JAK Janus kinases

OR Odds Ratio

OPS Organización Panamericana de la Salud

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

qPCR Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

RFLP Fragmentos de restricción de longitud polimórfica

RNS Especies reactivas de nitrógeno

ROS Especies reactivas de oxígeno

RRP Receptores de reconocimiento de patrones

SAA Amiloide sérico A

SNP Polimorfismos de un solo nucleótido

STR Repeticiones cortas en tándem

TFG Tasa de filtración glomerular

TGFs Factores de crecimiento transformante

TNF Factor de necrosis tumoral

TNF α Factor de necrosis tumoral Alpha

STR Repeticiones cortas en tándem

VEGF Factores de crecimiento endotelial vascular

Índice de tabla

Tabla 1. Categorización de la ERC en base al filtrado glomerular.....	6
Tabla 2. Características epidemiológicas y clínicas de los participantes	42
Tabla 3. Distribución de genotipos y alelos del polimorfismo rs180075 del gen <i>IL-6</i>	44
Tabla 4. Frecuencias observadas y esperadas de genotipos del polimorfismo rs1800795 del gen <i>IL-6</i>	44
Tabla 5. Resultados de la prueba exacta de Hardy Weinberg.....	46
Tabla 6. Prueba de CHI-cuadrado por medio de estadístico descriptivo de tablas cruzadas. ..	46
Tabla 7. Prueba de CHI-cuadrado.	47
Tabla 8. Prueba de Odds ratio.	47

Índice de figuras

Figura 1. Mapa de calor para la clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) y la estratificación del nivel de riesgo, basado en el filtrado glomerular (FG) y la relación albúmina-creatinina (ACR) del paciente.	18
Figura 2. Esquema conceptual del papel de las citoquinas en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos.	22
Figura 3. Papel de la interleucina-6 (IL-6) en la inflamación, la respuesta inmune y el desarrollo de enfermedades.	25
Figura 4. Electroforesis en gel de agarosa al 1%.	43
Figura 5. Genotipos observados y esperados de los pacientes del grupo de casos.	45

Índice de anexos

Anexo A. Consentimiento informado.....	74
Anexo B. Consentimiento informado segundo parte	75
Anexo C. Consentimiento informado tercera parte.....	76
Anexo D. Ficha de recolección de datos	77

Capítulo 1

Antecedentes

1.1. Introducción

En Ecuador, las enfermedades renales crónicas (ERC) se posicionan como la cuarta causa de mortalidad general y la quinta en ocasionar muertes prematuras; padecer una ERC alcanza un porcentaje de mortalidad del 6-7% (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018); hasta el año 2017, la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología reportó 13.000 pacientes en terapia renal sustitutiva, lo cual representa una tasa de 660 casos por millón de habitantes (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018). Según los datos públicos del Hospital Naval de Guayaquil (Ecuador), en el registro correspondiente al año 2023 se hospitalizaron 19,403 pacientes, de los cuales 236 pertenecieron al área de nefrología, lo que representa el 1.2% del total de hospitalizaciones. Asimismo, el 3,38% de los pacientes ingresaron con diagnóstico de enfermedad renal crónica en sus diferentes estadios (Hospital General HOSNAG de la Armada del Ecuador, 2024).

En la población guayaquileña, las enfermedades renales crónicas continúan representando gran parte de los diagnósticos; aunque no existan datos exactos del número de pacientes actuales que sufren enfermedades renales crónicas en la ciudad de Guayaquil, médicos del Hospital Luis Vernaza señalan que aproximadamente un 10% de la población guayaquileña tiene una enfermedad renal, destacando que pacientes con diabetes e hipertensión tienen mayor incidencia de desarrollar enfermedades renales (Ocejo, 2022).

El aumento de los diagnósticos tardíos, sumado al difícil acceso a los servicios médicos para llevar a cabo controles de salud apropiados, ha ocasionado que los casos de muertes prematuras por fallos renales en pacientes de la población guayaquileña sigan en aumento; esto implica un problema importante para las instituciones de servicios médicos que buscan estudiar

métodos alternativos con el fin de encontrar mejores técnicas de detección del desarrollo y monitoreo del estado en el que se encuentra la enfermedad. Para los investigadores, también resulta un reto encontrar factores genéticos que faciliten estudiar la asociación de la enfermedad con la disponibilidad genética de cada paciente.

El polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en el gen *IL-6* ha sido un tema importante de investigación debido a su implicación con distintas enfermedades no transmisibles (González-Castro et al., 2019); el polimorfismo se ha asociado con la producción fluctuante de la citoquina IL-6 ante la respuesta a procesos inflamatorios (González-Castro et al., 2019). No obstante, pese a las teorías planteadas, en Ecuador no se han realizado investigaciones que busquen indagar o confirmar la relación del polimorfismo con el desarrollo de otras enfermedades no transmisibles, incluyendo el caso del estudio, que se trata de enfermedades renales crónicas.

En Latinoamérica, las enfermedades renales crónicas son un grave problema de salud pública, la cual ha ocasionado esfuerzos por parte de sectores que otorgan servicios médicos para resolver los principales problemas relacionados a las ERC (Cueto-Manzano, 2019); los problemas radican en que no se conoce la magnitud real de las enfermedades renales crónicas, la distribución de los casos dificultando la eficacia de los registros nacionales actualizados, por consiguiente, pocos casos logran ser registrados o mucho menos llegan los pacientes a disponer de un control y tratamiento adecuado de la enfermedad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018); el esfuerzo por investigar los métodos de detección de la enfermedad, las causas de su desarrollo progresivo y la distribución de los casos a nivel poblacional, contribuirán a los esfuerzos que se realizan por detectar los casos en estadios tempranos, el desarrollo de tratamientos personalizados y también comprender si existe alguna relación significativa entre la predisposición de la enfermedad con su aumento de casos en determinadas regiones nacionales o internacionales (Cueto-Manzano, 2019).

1.2. Justificación

La prevalencia de las enfermedades renales crónicas está en aumento, y factores como la diabetes y la hipertensión son contribuyentes a su prevalencia (Pincay et al., 2025). Tan solo a nivel nacional, la incidencia de pacientes nuevos en diálisis por patologías que afectan los riñones es de 139-162 por millón de habitantes por año, con un total de 17,484 pacientes en diálisis hasta el 2018 (Torres et al., 2022). En Ecuador, la investigación de susceptibilidad genética a diversos tipos de enfermedades continúa siendo escasa. Estas áreas del diagnóstico médico requieren que se desarrollen estudios sobre la incidencia de los diversos tipos de alteraciones genéticas o biomarcadores, como es el caso del polimorfismo del gen Interleucina-6 (*IL-6*) en la progresión de las enfermedades renales crónicas; estas investigaciones servirán como base para el estudio y evaluación de estrategias de pronóstico molecular, además de la generación de tratamientos personalizados con base en la afinidad genética que presente el paciente hacia determinados fármacos.

1.3. Hipótesis

La presencia del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en el gen *IL-6* se asocia significativamente con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en pacientes atendidos en el Hospital Naval de Guayaquil.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

- Detectar la asociación entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en el gen *IL-6* con enfermedades renales crónicas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Reunir muestras de sangre total en pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica (ERC) que cumplan con los criterios de inclusión establecidos para el análisis del polimorfismo en el gen *IL-6*.

2. Determinar la presencia del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en pacientes con enfermedades renales y un grupo control.

3. Analizar si existe una asociación significativa entre los genotipos del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* y la presencia de enfermedades renales mediante métodos de análisis genético poblacional.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de una alteración estructural o de función renal reducida irreversible que limita el filtrado glomerular a niveles por debajo de 60 ml/min/1,73 , lo cual se mantiene durante un periodo igual o superior a 3 meses (Torres, 2024). Se trata de una patología de progresión gradual, que en sus primeros estadios suele ser asintomática y puede pasar inadvertida por varios años hasta alcanzar etapas terminales o altos grados de disfunción renal (Jayaraman & Van der Voort, 2010).

La ERC tiene una prevalencia e incidencia mayores al 10% en la población adulta a nivel mundial, y un 20% para quienes superan los 60 años de edad (Arguello et al., 2024), lo que atribuye a la enfermedad una elevada morbimortalidad, influida por factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o el sexo masculino, y por otros factores no tan tradicionales como la sobrecarga de volumen, el metabolismo óseo-mineral, la presencia de toxinas urémicas, la anemia, el estrés oxidativo, entre otros (Ricart Torres et al., 2024). La enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal (ERCT) es una condición prevalente que conduce a una mortalidad prematura, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares (ECV), y se caracteriza por un estado de inflamación crónica (Torres et al., 2022).

La evaluación de estas condiciones comórbidas, junto con la evaluación de la proporción albúmina-creatinina y la tasa de filtración glomerular (TFG), permite evaluar la función renal y detectar la ERC. De estos, la TFG resulta el mejor indicador de la función renal mediante la medición de la creatinina sérica; sin embargo, al ser excretada por los mismos túbulos renales, puede llegar a sobreestimar los valores reales de la TFG por lo que se recomienda utilizar una

sustancia que se filtre libremente y no sea excretada ni reabsorbida por los túbulos renales (Jayaraman & Van der Voort,2010).

2.1.1. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de una alteración estructural o de función renal reducida irreversible que limita el filtrado glomerular a niveles por debajo de 60 ml/min/1,73, lo cual se mantiene durante un periodo igual o superior a 3 meses (Torres, 2024). Se trata de una patología de progresión gradual, que en sus primeros estadios suele ser asintomática y puede pasar inadvertida por varios años hasta alcanzar etapas terminales o altos grados de disfunción renal (Jayaraman & Van der Voort, 2010).

Para clasificar a los enfermos de ERC, se han establecido cinco estadios de la enfermedad, definidos por la evidencia de daño renal y el filtrado glomerular (FG), que nos permite medir el nivel de función renal (Tabla 1).

Tabla 1. Categorización de la ERC en base al filtrado glomerular.

Categoría de ERC	FG (ml/mn)	Descripción
G1	>90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Moderadamente disminuido
G3b	30-44	Bastante disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal

2.1.2. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica

Un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73, la presencia de marcadores de daño renal como la albuminuria, anormalidades del sedimento urinario, anormalidades a nivel estructural que provocan desórdenes tubulares son factores que definen la ERC (Frøk et al., 2022); una enfermedad con una prevalencia e incidencia mayor al 10% en la población adulta a nivel mundial, y un 20% para aquellos que superan los 60 años de edad (Arguello et al., 2024), cifras que le atribuyen una elevada morbimortalidad que se ve influenciada por factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o el sexo masculino; y otros factores no tan tradicionales como la sobrecarga de volumen, el metabolismo óseo-mineral, presencia de toxinas urémicas, anemia, el estrés oxidativo, entre otros (Ricart Torres et al., 2024). La ERC en etapa terminal (ERCT) es una condición prevalente que conduce a una mortalidad prematura, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares (ECV), y se caracteriza por un estado de inflamación crónica (Torres et al., 2022).

Cuando hablamos de estrés oxidativo, nos referimos a una presencia elevada de especies reactivas a oxígeno (ROS) y especies reactivas a nitrógeno (RNS) que alteran el equilibrio pro-antioxidante e interrumpen la señalización oxido-reducción, conduciendo a un daño molecular y la oxidación de diversas biomoléculas como lípidos, proteínas e incluso el ADN (Frøk et al., 2022). Los riñones son órganos altamente metabólicos y vulnerables al daño causado por estrés oxidativo; por lo que se han reportado diversas toxinas urémicas que guardan relación con niveles elevados de estrés oxidativo en la ERC y que empeoran la función renal (Frøk et al., 2022).

El estrés oxidativo llega a tener un gran impacto en el daño glomerular, la secreción de albuminuria, la fibrosis intersticial, estados de inflamación crónica y cambios fibróticos (Frøk et al., 2024). La inflamación y el estrés oxidativo cooperan de manera positiva en la creación de un bucle en donde el estrés oxidativo induce a un estado de inflamación tras activar genes

proinflamatorios que sintetizaran citoquinas y factores de necrosis tumoral, biomoléculas asociadas al declive del rango de filtrado glomerular estimado (Stenvinkel et al., 2021).

Es en este punto se involucra el sistema inmune en la fisiopatología de la ERC. Durante la fase aguda del daño renal, componentes del sistema inmune innato, como macrófagos y neutrófilos, son reclutados hacia las zonas lesionadas, donde producen citoquinas proinflamatorias, entre ellas la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral Alpha (TNF- α), amplificando la respuesta inflamatoria hasta llevarla a un estado crónico (Yeh et al., 2024). En esta fase, las células residentes en el riñón (Células mesangiales, células endoteliales, células epiteliales tubulares y podocitos) exhiben un fenotipo proinflamatorio que favorece la producción de más citoquinas proinflamatorias, generando un ciclo en el que existe un constante estímulo para la señalización de rutas proinflamatorias que repercute en niveles elevados de citoquinas inflamatorias y una deposición extracelular excesiva que conduce a fibrosis tubulointersticial y expansión mesangial (Stenvinkel et al., 2021).

Las células dendríticas les presentan antígenos a las células T durante las etapas iniciales de un daño agudo renal, estas células T se activarán y liberarán citoquinas proinflamatorias como respuesta; de esta manera, el sistema inmune adaptativo también se ve envuelto e influye en el desarrollo de la cascada inflamatoria (Yeh et al., 2024).

Conforme progresa la ERC el número de nefronas va disminuyendo y una matriz extracelular coloniza el espacio anteriormente ocupado por túbulos y glomérulos en un proceso fibrótico similar a la cicatrización (López-Novoa et al., 2010). La transformación de las células estromales del riñón en miofibroblastos tras una lesión del túbulo renal, desempeña un rol importante en la fibrosis renal progresiva que destruye la arquitectura normal del riñón (Yeh et al., 2024); provocando que las nefronas restantes incrementen su ratio de filtración en un intento de cumplir con la necesidad excretora del organismo; sin embargo, llegados a cierto punto, este

mecanismo adaptativo contribuye al deterioro de las nefronas restantes que no pueden manejar la carga extra y se vuelven incapaces de limpiar adecuadamente la sangre, manifestando así la disfunción renal (López-Novoa et al., 2010).

La formación y acumulación de matriz extracelular podría generar deficiencia de oxígeno en el tejido renal; las células del epitelio tubular renal dependen del ATP producto de la cadena respiratoria mitocondrial, un proceso que demanda mucho oxígeno y que es vital para mantener la función renal (Yeh et al., 2024). Es por ello que una insuficiencia de oxígeno (hipoxia) durante un daño renal agudo puede desencadenar una disfunción mitocondrial, que en consecuencia causaría un aumento de especies reactivas a oxígeno e inflamación endotelial; induciendo una rarefacción capilar peritubular. (Yeh et al., 2024).

La evaluación de estas condiciones comórbidas junto con la evaluación de la proporción albúmina-creatinina y la tasa de filtración glomerular (TFG) permite evaluar la función renal y llegar a una detección de la ERC (National Kidney Foundation, 2023). De estos, la TFG resulta el mejor indicador de la función renal mediante la medición de la creatinina sérica; sin embargo, al ser excretada por los mismos túbulos renales puede llegar a sobreestimar los valores reales de la TFG por lo que se recomienda utilizar una sustancia que se filtre libremente y no sea excretada ni reabsorbida por los túbulos renales (Jayaraman & Van der Voort, 2010).

2.1.3. Papel de la inflamación en la progresión de la enfermedad renal crónica

Se define como inflamación sistémica crónica de bajo grado a una persistencia baja o moderada en los niveles circulatorios de marcadores inflamatorios (Rispoli et al., 2025). Estos marcadores han sido ampliamente asociados a diferentes patologías, principalmente a enfermedades cardiovasculares, síndromes metabólicos, diabetes, el envejecimiento; y, desde mediados de 1990, se sabe que la inflamación cumple un rol en la progresión y patogénesis de la ERC (Mihai et al., 2018).

Factores como la producción de citoquinas proinflamatorias, el estrés oxidativo, la acidosis, metabolismo alterado del tejido adiposo y la disbiosis intestinal influyen en el estado de inflamación crónica durante la ERC y favorecen la progresión de la enfermedad puesto que este estado de inflamación modifica e interfiere la regulación micro circulatoria intrarrenal y la distribución de la perfusión, induciendo al daño renal (Mihai et al., 2018).

Las células estresadas y el tejido dañado activan el sistema inmune innato para la producción citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y especies reactivas al oxígeno que; junto a las moléculas intracelulares liberadas por las células tubulares renales, entran al espacio extracelular y desencadenan una cascada inflamatoria capaz de generar necrosis celular y daño del tejido si no existe una regulación de esta y persiste en el tiempo (Yeh et al., 2024).

El microambiente inflamatorio creado por las citoquinas y quimosinas crea un ciclo de inflamación crónica que induce la sobreexpresión de especies reactivas a oxígeno/nitrógeno, lípidos bioactivos y moléculas de adhesión que eventualmente conducen al desarrollo de fibrosis y pérdida de la función renal (Mihai et al., 2018). Esta incapacidad de frenar los estímulos proinflamatorios resulta en un daño glomerular y una disfunción endotelial que genera hipoxia y lesiones provocadas por el mismo sistema inmune que pueden llegar a ser tóxicas, infecciosas, metabólicas o isquémicas (Stenvinkel et al., 2021).

Por estos motivos, la inflamación sistémica crónica de bajo grado se la considera un componente importante en el escenario de la ERC, que juega un rol crucial en la fisiopatología y la progresión de la enfermedad; y en etapas terminales de la enfermedad es considerado un factor de riesgo que incrementa la mortalidad de los pacientes (Mihai et al., 2018).

2.2. Enfermedad renal crónica en Ecuador

2.2.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica

Para el año 2008 el gobierno del Ecuador reconoció a la ERC como una enfermedad catastrófica, presentando un estimado de 59.183 tratamientos de diálisis para ese mismo año; datos que no pudieron reflejar la totalidad de personas enfermas a causa de la ausencia de un registro sistemático de pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente aquellos en etapa terminal (Torres et al., 2021).

En 2015, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) estimó un aproximado de 33.000 personas con ERC en estadio 5, de las cuales el 45% se esperaba que fallecieran o se les daba un pronóstico de vida inferior a los 5 años. Para el 2017 se registraron en Ecuador 5.739 muertes relacionadas a la ERC y había una prevalencia de la enfermedad en 1.2 millones de habitantes; mientras que en 2018 la base de datos del MSP reportó 17.484 pacientes para diálisis, esto es una tasa de 567 pacientes por millón de habitantes (Torres et al., 2021).

Todo este antecedente ha hecho que hoy en día la ERC sea considerada la cuarta causa de mortalidad general y la quinta causa de mortalidad prematura en el país. Se estima que existe una tasa de 1.074 casos de ERC por millón de habitantes, de los cuales más de 30.000 personas presentan estadios avanzados de la enfermedad (Torres, 2024). En Ecuador, el 30% de los casos de ERC están relacionados con la diabetes mellitus, un 25% con problemas de hipertensión arterial y en un 20% los pacientes presentan glomerulopatías (Torres, 2024). Un 62.9% de los pacientes presentan de una a dos comorbilidades relacionadas a la ERC y llegan a ser las principales causas por la que los pacientes terminan hospitalizados; otros factores que influyen en la aparición de la enfermedad son el estatus o la posición socioeconómica; la exposición química, factores genéticos y ambientales como puede ser la dieta de la persona o la calidad del agua que consume (Torres et al., 2021).

2.2.2. Factores de riesgo en la población ecuatoriana

Diferentes estudios hacen referencia a la epidemiología de la ERC en el Ecuador y coinciden en plantear como principales factores de riesgo a la diabetes mellitus y la hipertensión arterial; además establecieron que el promedio de edad de pacientes con diagnóstico de ERC oscila entre los 40 a 69 años (Espinoza, 2023).

Las personas mayores de 40 años tienen una mayor probabilidad de desarrollar ERC debido a una disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular, como consecuencia de la merma del espesor de la masa renal, la cual disminuye en un 10% de manera progresiva a partir de los 40 años (Espinoza, 2023). La obesidad actúa de manera indirecta en el desarrollo de diabetes mellitus e hipertensión arterial; por lo que suele incluir también a la obesidad entre los factores de riesgo para desarrollar ERC, ya que el incremento del índice de masa muscular (IMC) afecta la función renal por la actividad endocrina del tejido graso, que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y desencadena estrés oxidativo, procesos inflamatorios, incremento en los niveles de insulina y un metabolismo lipídico anormal (Espinoza, 2023).

El aumento en las cifras de presión arterial a grado sistémico causa un aumento de la presión a nivel glomerular (García - Guevara, 2021), este aumento de presión aumenta la carga de presión renal y afecta su capacidad de filtración, alterando el filtrado glomerular y los niveles de albuminuria (Espinoza, 2023); y provocando un deterioro a largo plazo de los vasos sanguíneos (García - Guevara, 2021). En cuanto a la diabetes mellitus, se la denomina la causa de ERC más común con una prevalencia alta en adultos mayores en zonas geográficas de bajo nivel económico; se trata de una enfermedad metabólica que genera un deterioro multisistémico a largo plazo que suele desencadenar lesiones del tejido renal (Espinoza, 2023).

En países con bajo nivel socioeconómico existen barreras en el acceso a los servicios de salud que se basan en regímenes de afiliación y prestación de servicios diferenciados según su

capacidad de pago, impidiendo que toda población reciba una atención de calidad (María et al., 2022). Si a esto le sumamos la inseguridad alimentaria existente, que puede llevar a producir desnutrición e inanición; en el caso de las mujeres fértiles puede provocar la aparición de hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico y un bajo peso al nacer de sus hijos, un factor de riesgo relacionado con la ERC a causa de un número reducido de nefronas que son incapaces de manejar altas cargas de solutos y sales (María et al., 2022).

Otros factores de riesgo que son nombrados en la bibliografía revisada son: la presencia de historial familiar, masa renal disminuida, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, uso de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos), consumo de alcohol, drogas o tabaco y la obstrucción de las vías urinarias bajas (María et al., 2022), además múltiples estudios han relacionado la manifestación de ERC con una variedad de genes que sintetizan biomoléculas que actúan como factores del eje del sistema renina-angiotensina-aldosterona, óxido-nítrico sintetasas, factores de necrosis tumoral alfa y citoquinas (García - Guevara, 2021).

2.2.3. Impacto en el sistema de salud

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) remarca que la ERC es una enfermedad incurable y cuya progresión es asintomática y silenciosa hasta que se encuentra en etapas avanzadas; además, su tratamiento (por diálisis o trasplante renal) resulta invasivo y altamente costoso, lo cual puede llegar a ser un problema para países que carecen de los recursos suficientes para adquirir los equipos necesarios (María et al., 2022).

En el año 2008, el gobierno ecuatoriano declaró a la ERC como una enfermedad catastrófica, para ese entonces existía un deficiente registro sistemático de los enfermos por lo que no hay un conocimiento del número real de pacientes con ERC (Torres et al., 2021); para el año 2015, de los 16.2 millones de habitantes se estimaba que 11.460 padecían de ERC,

atribuyéndole una mortalidad del 6 al 7% y el estatus de ser la cuarta causa de mortalidad general (Pillajo Sánchez et al., 2021). Con el aumento de pacientes que requerían diálisis, aumento la carga financiera que representaba para el ministerio de salud pública el brindar este tratamiento; para el 2018 el costo anual por paciente que requería hemodiálisis era de \$ 17.472 y \$ 14.940 por cada paciente que necesitaba diálisis peritoneal, estas cifras representan el 11.04% del monto total (que en ese entonces era de 2.665 millones de dólares) destinado a la salud pública en Ecuador (Torres et al., 2021).

En el año 2022, aproximadamente 20.000 personas se encontraban en tratamiento sustitutivo renal; En ese mismo año, el presupuesto destinado a la salud pública ascendió a 3.143 millones de dólares, de los cuales un aproximado de 352 millones se asignaron a tratamientos de hemodiálisis que en ese entonces tenía un costo promedio de 1.456 dólares mensuales por cada paciente; si incluimos a los pacientes de diálisis peritoneal, adicionamos un gasto anual de 19 millones de dólares, lo que se traduce en un costo aproximado de 1300 dólares por paciente (Vasconez-Gonzalez et al., 2025). Este aumento en la demanda clínica generado por la ERC se vio aún más reflejada en el año 2023, cuando se produjeron 9509 hospitalizaciones a causa de patologías renales (Vasconez-Gonzalez et al., 2025).

La alta demanda sumada a la crisis financiera por la que pasa el país ha comprometido la capacidad operacional de los 85 centros de diálisis que operan en Ecuador; los cuales han experimentado escases de insumos médicos y recortes de personal (Vasconez-Gonzalez et al., 2025). Los pacientes comúnmente se presentan a los servicios de emergencias de los hospitales locales esperando recibir tratamiento, pero la falta de nefrólogos especialistas o de centros capacitados en brindar servicios de diálisis hace que estas personas fallezcan en espera de un tratamiento (Torres et al., 2021); según los reportes, son más de 1000 las personas que fallecieron en 2024 por fallo renal y cuyo tratamiento se vio interrumpido ante la escasez de recursos (Vasconez-Gonzalez et al., 2025).

2.3. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica

2.3.1. Principios generales del diagnóstico de la ERC

Se define a la Enfermedad renal crónica como una anormalidad en la estructura o funcionalidad del riñón que persiste por más de tres meses. Se trata de una patología que afecta entre el 8-16% de la población mundial y que en muchas ocasiones no es detectada por pacientes y doctores (Chen, Knicely, & Grams, 2019); esto debido a que sus síntomas son inespecíficos y pueden ser causados por otra enfermedad intercurrente, haciendo que los enfermos de ERC permanezcan prácticamente asintomáticos hasta que alcanzan etapas terminales (Torres, 2024).

Ante esta problemática se han creado protocolos y guías para el diagnóstico y manejo de personas con ERC; ejemplo de esto es la “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO), una guía diseñada por la comunidad de nefrología que establece parámetros en la evaluación y el manejo de las enfermedades renales (Cavalier, y otros, 2025). En esta guía se menciona al filtrado glomerular (FG) y a la albuminuria, expresada como la relación de albúmina-creatinina (ACR) en orina, como las principales pruebas para el diagnóstico y clasificación de la ERC (Cavalier, y otros, 2025).

Es responsabilidad de los laboratoristas y médicos realizar el correcto análisis y cribado de los pacientes; antes de validar resultados anormales de FG y de ACR, se recomienda revisar el historial médico del paciente en búsqueda de cualquier diagnóstico previo de ERC o si existe alguna anomalía preexistente (Cavalier, y otros, 2025). Factores de riesgo clínicos como infecciones en el tracto urinario recurrentes, masa renal reducida, cálculos renales, obesidad o el consumo de alguna medicación en específico; la presencia de comorbilidades como enfermedades autoinmunes, diabetes, hipertensión o enfermedad cardiovascular van a influir en el diagnóstico del paciente, el grado de urgencia, el tipo de tratamiento y medicación que debe recibir (Chen, Knicely, & Grams, 2019).

2.3.2. Métodos de diagnósticos clínicos y de laboratorio

- **Filtrado glomerular**

El filtrado glomerular es el principal indicador de la función renal general, se mide usando una sustancia libremente filtrada, que no sea excretada y reabsorbida por los túbulos renales (Jayaraman & Van der Voort, 2010).

Conforme las nefronas se van deteriorando, la capacidad retentiva del riñón se ve mermada y aumenta la diuresis para eliminar la carga obligatoria de solutos. Cuando el rango de filtrado glomerular cae por debajo de 30 ml/min, se empiezan a manifestar los síntomas del síndrome urémico (anorexia y náuseas, astenia, déficit de concentración, retención hidrosalina con edemas, parestesias e insomnio) (Torres, 2024), por lo cual se estableció que un filtrado glomerular por debajo de $60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ es un indicador de ERC.

La creatinina sérica ha sido la sustancia universalmente empleada para evaluar el filtrado glomerular y la función renal, esto debido a la facilidad que hay en su medición y el bajo costo de la prueba (Jayaraman & Van der Voort, 2010); sin embargo, la guía KDIGO propone la cistatina C como complemento de la creatinina sérica para realizar una estimación más precisa del filtrado glomerular (Cavalier, y otros, 2025). Esta propuesta surge debido a que existen casos en donde el metabolismo y la producción de creatinina se ve alterado (personas con dietas de alta ingesta proteica, extremidades amputadas, uso de suplementos de creatinina, consumo de drogas, presencia de anormalidades en la masa muscular y el tamaño corporal) (Chen, Knicely, & Grams, 2019); por lo que se propone una evaluación en conjunto de la estimación del rango de filtrado glomerular utilizando creatinina y cistatina C (eFGcr-cys), que según la data muestra una mayor asociación con los resultados de la ERC a nivel epidemiológico (Cavalier, y otros, 2025) (Figura 1).

- **Albuminuria**

La relación albúmina-creatinina (ACR) se ha convertido en un marcador específico y bastante sensible para determinar ERC; se trata de un parámetro de suma importancia que nos permite conocer en qué estadio se encuentra la enfermedad y el riesgo de progresión o mortalidad (Cavalier, y otros, 2025). Las guías recomiendan el desarrollo de esta prueba por encima de la relación de proteína-creatinina debido a una mayor facilidad a la hora de estandarizar el proceso de medición, y también por que presenta una mayor precisión ante niveles muy bajos de albuminuria (Chen, Knicely, & Grams, 2019).

Para medir el ACR es necesario una muestra de orina; preferiblemente una muestra colectada en las primeras horas de la mañana o la colecta del volumen urinario en 24 horas, ya que existe una alta variabilidad en la excreción de la albúmina en orina a lo largo del día (Chen, Knicely, & Grams, 2019). Una ACR menor a 30 mg/g es considerado un parámetro normal o ligeramente incrementado dependiendo el valor, cuando los valores son mayores a los 30 mg/g se lo considera un resultado patológico de ERC y debe de ser confirmado con una nueva muestra de orina obtenida de la primera micción de la mañana; mientras que valores menores a 10 mg/g están relacionados con un mayor riesgo a desarrollar complicaciones a nivel cardiovascular y renal (Cavalier, y otros, 2025) (Figura 1).

En la guía KDIGO también se hace énfasis en el uso de métodos basados en inmunoensayos, como la inmunoturbidimetría o la inmunonefelometría, para la medición de la albuminuria; métodos colorimétricos como el verde-Bromocresol o el violeta-Bromocresol no son los ideales debido a su falta de sensibilidad y especificidad para detectar bajos niveles de albuminuria, y además pueden llegar a generar interferencia con otras proteínas y arrojar resultados erróneos (Cavalier, y otros, 2025).

			Categorización de Albuminuria persistente (medida por ACR)		
			A1	A2	A3
			Normal a medianamente elevado	Moderadamente elevado	Severamente elevado
Categoría de ERC	FG (ml/min)	Descripción	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
G1	>90	Normal o elevado			
G2	60-89	Ligeramente disminuido			
G3a	45-59	Moderadamente disminuido			
G3b	30-44	Bastante disminuido			
G4	15-29	Gravemente disminuido			
G5	<15	Fallo renal			

Nivel de riesgo de ERC			
Bajo riesgo (en ausencia de otros marcadores de enfermedad renal, no hay presencia de ERC)	Riesgo moderadamente elevado	Alto riesgo	Riesgo muy elevado

Figura 1. Mapa de calor para la clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) y la estratificación del nivel de riesgo, basado en el filtrado glomerular (FG) y la relación albúmina-creatinina (ACR) del paciente.

Nota. Figura adaptada de Cavalier, E., Zima, T., Datta, P., Makris, K., Schaeffner, E., Langlois, M., Plebani, M., & Delanaye, P. (2025). Recommendations for European laboratories based on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 63(3), 525–534. <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-1082>

Se valoran en función de las comorbilidades asociadas, las posibles causas de ERC y los factores de riesgo ya identificados. Se evalúa la presencia de hematíes dismórficos o cilindros hemáticos (asociados a glomerulonefritis proliferativas y vasculitis), cilindros leucocitarios (pielonefritis o nefritis intersticiales), células tubulares renales o cilindros granulares y céreos; sirven como bioindicadores de presencia de una lesión renal (Torres, 2024).

- **Diagnóstico por imagen en la enfermedad renal crónica**

El diagnóstico por imagen es una prueba complementaria a los análisis clínicos; nos permite, en primer lugar, determinar que existen ambos riñones, medir el tamaño y analizar su morfología. El protocolo nos indica que los riñones pequeños, con un tamaño inferior a los 9 cm, son un signo de cronicidad e irreversibilidad de la enfermedad (Torres, 2024).

El examen inicial y más básico es la ecografía o el Eco-doppler; esta prueba puede variar dependiendo del grado de ERC y los síntomas que presente el paciente. La biopsia renal es la prueba más compleja e invasiva de todas, indicado cuando existen dudas diagnósticas de la enfermedad renal primaria o del grado de daño tisular; se trata de una prueba que, de realizarse en etapas tempranas de ERC, es capaz de ofrecer información bastante útil sobre la integridad de la estructura renal y su funcionalidad (Torres, 2024).

2.4. Inflamación y citocinas en la enfermedad renal crónica

2.4.1. Respuesta inflamatoria en enfermedades crónicas

Se define como enfermedades crónicas a un grupo de condiciones médicas que no son causadas por agentes infecciosos y que no se esparcen mediante la transmisión de microorganismos entre individuos; sus causas complejas y multifactoriales, y a menudo implican un curso prolongado que conduce a la discapacidad o deterioro funcional (Cifuentes et al., 2025). La mayoría de estas enfermedades presentan una base fisiopatológica en común que involucra una inflamación sistémica de bajo grado mediada por citocinas proinflamatorias que incluyen TNF- α) y las interleucinas como la IL-6 o la IL-1 (Cifuentes et al., 2025).

El objetivo de la inflamación es limitar y destruir la causa de daño celular y empezar con la reparación del tejido (Rajendran et al., 2018); en la progresión patológica de la inflamación; leucocitos, monocitos, macrófagos, linfocitos y otras células protectoras son activadas y reclutadas para acudir al sitio donde se produjo el daño y producir especies reactivas

a oxígeno (ROS) y mediadores inflamatorios como citocinas, quimiocinas y prostaglandinas (Rajendran et al., 2018). La penetración directa de estas células inmunes mononucleares junto a la producción de citocinas proinflamatorias conduce al desarrollo de un estado de inflamación crónica (Rajendran et al., 2018), que de ser prolongado puede generar efectos adversos como una señalización de insulina reducida, hipoxia, estrés oxidativo, fibrosis, estrés del retículo endoplasmático y disfunción mitocondrial (Cifuentes et al., 2025).

2.4.2. Citocinas proinflamatorias y su papel en la ERC

Las citocinas son un grupo de péptidos, glicoproteínas y proteínas bioactivas que conforman una red compleja de conexiones con las células inmunes para la modulación de la respuesta inmune del cuerpo (Kielbasa et al., 2021). Son las moléculas responsables de mediar la maduración, el crecimiento y la respuesta de las células inmunes, función que las vuelve un importante indicador del estado de salud de una persona (Liu et al., 2021). Hasta la fecha se han reconocido cerca de 200 citocinas; estas moléculas comparten la característica de presentar una estructura helicoidal bastante pronunciada conformada por un plegamiento polipeptídico con cuatro haces helicoidales (Ray, 2016). Presentan una clasificación interna acorde a su secreción y la función que vayan a desempeñar; principalmente se las clasifica como citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, pero para lograr una clasificación más específica se las divide en diversos grupos, entre los cuales constan las interleucinas (IL), las linfocinas, monocinas, interferones (IFN), factores estimulantes de colonias (CSF), factores de crecimiento transformante (TGFs) y los factores de necrosis tumoral (TNF) (Liu et al., 2021).

El efecto que tengan las citocinas dependerá de la célula objetivo; por lo que son consideradas sustancias pleiotrópicas, es decir, moléculas con la capacidad de producir diferentes efectos biológicos (Kany et al., 2019). Diferentes citocinas pueden tener la misma función, y a la vez diferentes células pueden producir las mismas citocinas; esto hace que sean capaces de desencadenar una cascada de señalización en donde múltiples grupos de proteínas

se van a ver activados y generarán una respuesta inmune múltiple (Kany et al., 2019). Esto se da gracias a diversos receptores de membrana que presentan las células diana, los cuales tienen un dominio extracelular, transmembrana y citoplasmático que presentan acciones paracrinas, endocrinas y autocrinas que median la intercomunicación celular y regulan, ya sea activando o inhibiendo, la proliferación y diferenciación de diversas células que participan en la secreción de anticuerpos u otras citocinas (Ray, 2016).

Las citocinas proinflamatorias inician y participan en la propagación de la respuesta inflamatoria autoinmune, mientras que las citocinas antiinflamatorias facilitan la reversión del proceso inflamatorio y ayudan en la recuperación de las etapas agudas de enfermedades autoinmunes (Liu et al., 2021). Ya que ambos grupos son antagonistas, se requiere que exista un balance en cuanto a la producción de estas citocinas; una producción excesiva de citocinas anti o proinflamatorias puede desencadenar efectos adversos en la salud. Cuando existe una respuesta excesiva de las citocinas a desencadenantes ambientales se puede producir una inflamación aguda de las mucosas, una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias puede generar daños en los tejidos y una mala función de los órganos; o desencadenar daños más graves como lo puede ser el síndrome de liberación de citocinas (Liu et al., 2021) (Figura 2).

En el caso de la ERC existen diferentes factores que contribuyen a un estado de inflamación crónica; entre estos factores se incluye la elevada producción de citocinas proinflamatorias por su capacidad para crear ambientes de inflamación persistente que induce al daño renal a causa de la modificación o interferencia de la regulación micro circulatoria intrarrenal y la distribución de la perfusión (Mihai et al., 2018). Durante la sepsis, las citocinas proinflamatorias pueden activar a los leucocitos, reclutar neutrófilos y generar lesión endotelial, resultando en una ampliación de la superficie de adhesión proinflamatoria y en la producción de ROS; todo este proceso afecta las moléculas de adhesión de la superficie celular, genera una disrupción de la capa de glicocáliz, se comprometen las funciones de la barrera endotelial y los

receptores mediadores de la vasoactividad, trayendo como consecuencia un daño tubular irreversible y fallo de las nefronas (Mihai et al., 2018).

Debido a esto resulta crucial una adecuada cuantificación de las citocinas, variaciones de los niveles de estas sustancias en los fluidos biológicos provee información del contexto clínico de la persona y permite monitorear el estado en el que se encuentra su sistema inmune; sin embargo, esto muchas veces representa un reto, puesto que muchas de estas citocinas se encuentran en concentraciones traza, presentan mecanismos de secreción dinámicos y una corta duración de vida útil antes que se degraden (Liu et al., 2021).

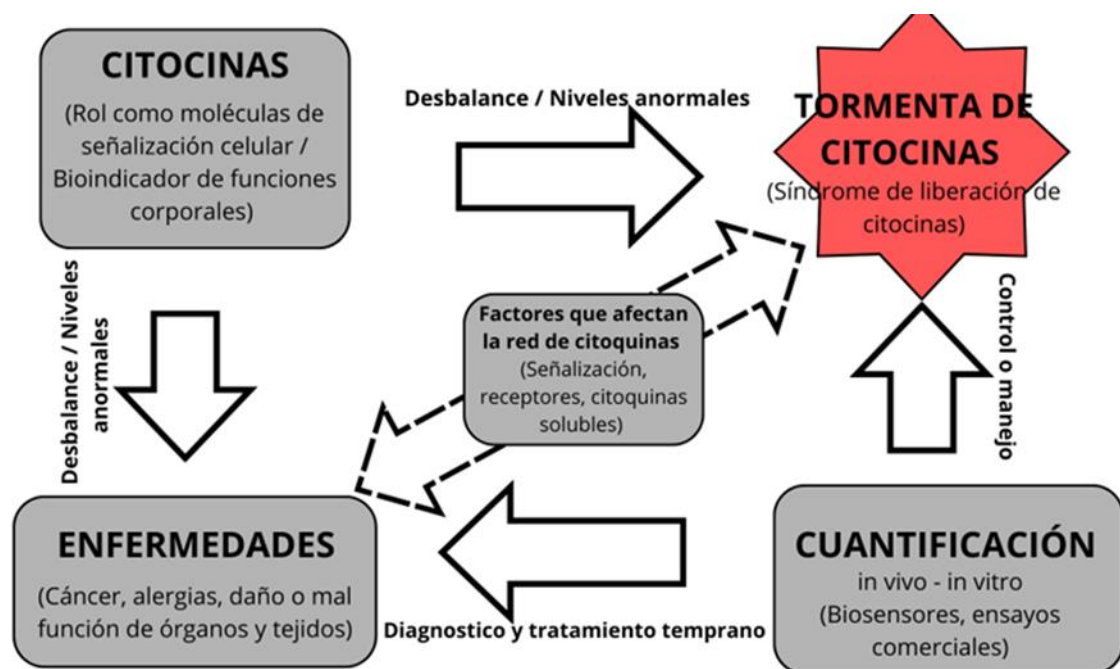


Figura 2. Esquema conceptual del papel de las citoquinas en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos.

Nota. El desequilibrio en los niveles de citoquinas altera la red de señalización celular, favoreciendo el desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, así como fenómenos exacerbados como la tormenta de citoquinas. La cuantificación de citoquinas mediante técnicas *in vitro* permite su uso como herramienta para el diagnóstico temprano y el manejo clínico. Figura elaborada por los autores adaptada de Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. In *Advanced Science* (Vol. 8, Issue 15). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>

2.5. Interleucina 6 (IL-6)

2.5.1. Características generales de la interleucina 6

La Interleucina-6 (IL-6) es un polipéptido pequeño compuesto de 212 aminoácidos organizados en cuatro hélices α con sitios de glicosilación unidas por dos enlaces disulfuros.(Azeez & Darogha, 2019) Su gen codificante está ubicado en el cromosoma 7p21 y está conformado por 4 intrones y 5 exones, cuya expresión es activada primordialmente por la interleucina 1 β (IL-1 β) y por factores α de necrosis tumoral (TNF- α) (Grebenciucova & VanHaerents, 2023). Entre la gran variedad de células capaces de producir la IL-6 están los linfocitos B y T, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales vasculares, células dendríticas, entre otras (Grebenciucova & VanHaerents, 2023). Se trata de un mediador soluble con un efecto pleiotrópico sobre la inflamación, la respuesta inmune, la hematopoyesis, la regulación de hierro en suero sanguíneo y los niveles de zinc; cuando alcanza a estar presente en la médula ósea es capaz de promover la maduración de los megacariocitos y liderar la liberación de plaquetas (Tanaka et al., 2014).

2.5.2. Funciones biológicas de la IL-6

La IL-6 es sintetizada en el lugar donde se produce la lesión y se desencadena un estado inicial de inflamación; a través del torrente sanguíneo la IL-6 se traslada al hígado donde le sigue la inducción de una amplia gama de proteínas que actúan en estados más agudos de inflamación como la proteína C-reactiva (CPR), el amiloide sérico A (SAA), los fibrinógenos, la haptoglobina y la α 1-antiquimotripsina (Tanaka et al., 2014). Para generar esta alerta e inducir la producción de otras proteínas, la IL-6 utiliza diferentes vías de señalización; siendo su vía clásica la unión a los receptores unidos a la membrana (mIL-6R), resultando en la formación de un complejo IL-6- mIL-6R que se une a la glicoproteína 130 (gp130); esta unión provoca la fosforilación de las quinasas de la familia Janus Kinase (JAK), mismas que están asociadas a

la región citoplasmática de gp130 y permite la expresión de los receptores en células inmunes y hepatocitos, mientras que la gp130 se expresa de forma ubicua (Grebenciucova & VanHaerents, 2023).

La IL-6 puede llegar a ser un arma de doble filo, ya que cuando existe una sobreproducción de esta se pueden desencadenar serias complicaciones para la salud (Tanaka et al., 2014). Cuando los niveles de SAA inducida por IL-6 son muy elevados, se puede producir amiloidosis AA, complicación seria de varias enfermedades inflamatorias crónicas que provoca un deterioro progresivo de los órganos y el depósito de fibrillas amiloides (Tanaka et al., 2014). Su capacidad para inducir la producción de hepcidina hace que la IL-6 sea capaz de bloquear la acción de los transportadores de hierro, ferroportina 1 en el intestino; esto provoca una reducción de los niveles de hierro en suero y provoca anemia e hipoferremia asociadas a la inflamación crónica (Grebenciucova & VanHaerents, 2023).

La combinación de la IL-6 con el factor de crecimiento transformante (TFG- β) es crucial en el proceso de diferenciación de células Th17 patógenas; sin embargo, a la vez la IL-6 es capaz de inhibir la diferenciación de células T reguladoras inducida por las TGF- β ; debido a esto cuando existe un desequilibrio en la relación de concentraciones de Th17 y las T-reg, se produce una interrupción de la tolerancia inmunológica implicada en el desarrollo de enfermedades autoinmunes o de inflamación crónica (Tanaka et al., 2014).

Fuera del sistema inmune, la IL-6 también presenta efectos sobre células que conforman los diferentes tejidos; en la piel la IL-6 provoca la proliferación de queratinocitos e induce la generación de colágeno en los fibroblastos dérmicos, en los huesos produce un reabsorción ósea y predisposición al desarrollo de osteoporosis y a nivel del tejido vascular, gracias a la sobreexpresión inducida de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF); es capaz

de aumentar la angiogénesis y la permeabilidad vascular, características patológicas que se observan en lesiones inflamatorias (Tanaka et al., 2014).

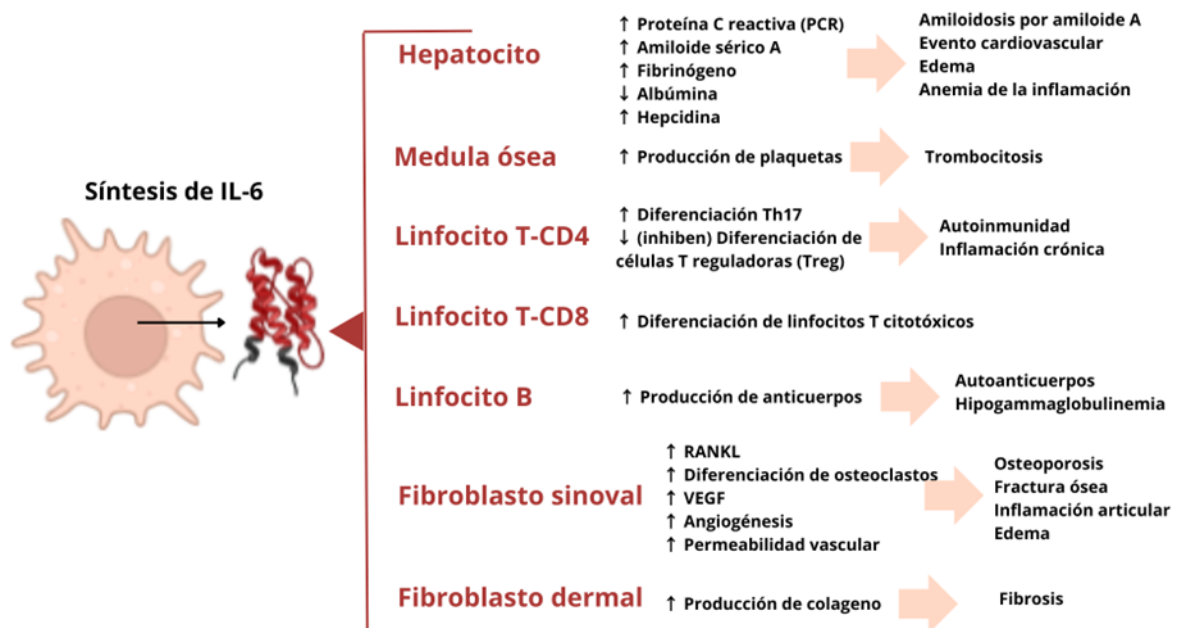


Figura 3. Papel de la interleucina-6 (IL-6) en la inflamación, la respuesta inmune y el desarrollo de enfermedades.

Nota. La IL-6 induce la síntesis de proteínas de fase aguda en hepatocitos, modula la diferenciación y activación de células inmunes, y promueve procesos como angiogénesis, osteoclastogénesis y fibrosis. La producción desregulada y sostenida de IL-6 se asocia con diversas patologías inflamatorias, autoinmunes y metabólicas. Figura elaborada por los autores adaptada de Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, Immunity, And disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 6(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

2.5.3. Evidencia del rol de la IL-6 en la enfermedad renal crónica

Los niveles de IL-6 en plasma suelen ser inferiores a 1-5 pg/ml; sin embargo, cuando se presenta un estado inflamatorio estos niveles llegan a incrementar hasta 1.000 veces su valor habitual (Rose-John, 2020). Ante la presencia de células estresadas o tejido dañado se liberan patrones moleculares asociados al daño que activan receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que despiertan la respuesta inmune innata y desencadenan la producción de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y especies reactivas a oxígeno (ROS); componentes extracelulares que se acumulan y colonizan el tejido renal, provocando necrosis de las células renales, daño del tejido y fibrosis renal (Yeh et al., 2024).

Diversos estudios son los que nos hablan de la IL-6 como agente proinflamatorio que participa en la fisiopatología de la enfermedad renal y la producción de daño renal (Frøk et al., 2022). Uno de estos estudios evaluó una larga cohorte de pacientes con ERC y descubrió de los niveles de la IL-6 y otras citoquinas, FNT- α y fibrinógenos eran considerablemente elevados en aquellos que presentaban menores niveles de filtrado glomerular estimado y un elevado nivel del rango de albumina-creatinina en orina (Mihai et al., 2018); otro estudio realizado en pacientes con prescripción de hemodiálisis reveló que aquellos que presentaban un patrón específico de citoquinas proinflamatorias elevadas (IL-6, IL-1 y FNT- α) tenían una mayor tasa de mortalidad en comparación con aquellos pacientes que presentaron parámetros antiinflamatorios elevados o células T reguladoras (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12) (Mihai et al., 2018)

Sin embargo, todavía existe la duda de si los niveles elevados de IL-6 constituyen un desencadenante patogénico o es una manifestación de una mermada capacidad de filtración de esta y otras biomoléculas producto de la disfunción renal (Frøk et al., 2022). Recientemente se han hecho estudios de las implicaciones a nivel genético que puede llegar a tener la IL-6 y se descubrió que existe un polimorfismo del gen *IL-6* en la posición -174 de su región promotora que puede llegar a un factor de riesgo para el desarrollo de diferentes enfermedades, esto debido a que se trata de un genotipo que promueve una producción excesiva de la interleucina y que se ha demostrado estar asociado a la aparición de artritis idiopática, artritis reumatoide, sarcoidosis y enfermedades cardiovasculares (Tanaka et al., 2014).

2.6. Marcadores genéticos y polimorfismos

2.6.1. Marcadores genéticos en enfermedades crónicas

Entendemos por marcador biológico o biomarcador a un indicador cuantificable que permite evaluar un estado biológico o condición y sirve para definir una patología o proceso biológico (OROLE et al., 2020). Estos se caracterizan por ser una medición replicable, simple,

cuantitativa, específica y precisa con relación al proceso biológico o patología que describen. Debido a la gran variedad de biomarcadores que se pueden encontrar, ya que están presentes en diferentes tipos de tejidos y fluidos del cuerpo, se establecieron diferentes clasificaciones en base a sus características, la aplicación y la función que cumplen (Orole et al., 2020). Dentro de la clasificación en base a sus características encontramos a los biomarcadores moleculares, los cuales miden muestras biológicas con propiedades biofísicas; pudiendo ser fluidos, tejidos o componentes celulares que incluyen ácidos nucleicos como el ADN y el ARN (Orole et al., 2020).

Un marcador genético es una secuencia o variación específica de ADN o ARN que es posible medir de manera objetiva y emplearla en el estudio de la estructura poblacional y marcadores asociados a enfermedades crónicas (Elston, 2006). De los diferentes tipos de marcadores genéticos, hay tres principales que se destacan; el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), las repeticiones cortas en tándem (STR) y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) (Assiri et al., 2024).

Los SNPs son cambios que se producen en un solo nucleótido de una secuencia específica de ADN; se trata del tipo de variación genética más común entre individuos de una población, capaz de mantenerse estable entre generaciones (Assiri et al., 2024). Se los ha estudiado y empleado en la identificación de predisposición genética a enfermedades complejas, sirviendo como marcadores que identifican genes relacionados a enfermedades (Assiri, Alrasis, Mashlawi, Alayda, & Aljndbai, 2024).

Las repeticiones cortas en tándem o STRs son alteraciones genéticas altamente polimórficas, consisten en secuencias de ADN repetidas conformadas por 2 a 6 pares de bases (Assiri et al., 2024). Su uso en la investigación abarca la detección de desórdenes genéticos, el

estudio de perfiles genéticos y el análisis de genes asociados a enfermedades (Assiri, Alrasis, Mashlawi, Alayda, & Aljndbai, 2024).

Por último, las RFLPs son variaciones en la secuencia de ADN que provocan diferencias en los fragmentos obtenidos al cortar el ADN con enzimas de restricción. Como biomarcador, es útil para la detección de mutaciones específicas asociadas a desórdenes genéticos y el desarrollo de pruebas genéticas prenatales (Assiri, Alrasis, Mashlawi, Alayda, & Aljndbai, 2024).

Los marcadores genéticos se han convertido en herramientas indispensables para la detección y el diagnóstico de desórdenes genéticos específicos, evaluar el riesgo y dar pronóstico sobre una patología y a la vez para generar un diagnóstico. Las tecnologías moleculares que permitan una mejor aplicación de estos biomarcadores continua en desarrollo; mientras tanto, los marcadores genéticos figuran a convertirse en los indicadores por excelencia para el diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias personalizadas (Assiri, Alrasis, Mashlawi, Alayda, & Aljndbai, 2024).

2.6.2. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) es la variación más común del genoma humano, esta variación representa el 90% de las diferencias de secuencias de ADN entre individuos pudiendo manifestarse cada 300 pdb (Enni & Mahmud, 2024). Definimos como SNPs a la transición, transversión, inserción o deleción de un solo nucleótido de los que conforman una secuencia de ADN y que generalmente los observamos dentro de las secuencias codificantes de un gen (Elston, 2006).

Pueden ser categorizado en base a la consecuencia funcional que acarrear; los sinónimos o silenciosos (silent-SNPs) son variantes que no alteran la secuencia de aminoácidos, mientras que los SNPs no-sinónimos (nonsense – SNPs) modifican la estructura y función de

la proteína (Enni & Mahmud, 2024). Dependiendo de su localización los SNPs también tendrán un efecto u otro, aquellos presentes en regiones reguladoras del ADN como regiones promotoras, potenciadoras o regiones no traducidas (UTRs) influirán a la expresión genética tras alterar la unión de los factores de transcripción, la estabilidad del ARN mensajero (m-RNA) o los mecanismos de *splicing*; mientras que SNPs ubicado en regiones codificantes alteran la estructura y función de las proteínas sintetizadas (Enni & Mahmud, 2024).

Su alta prevalencia y reproducibilidad en la población ha hecho que sean considerados herramientas importantes en el desarrollo de estudios asociados al genoma; y se les atribuye una creciente significancia clínica por su asociación al contexto de enfermedades complejas y la posibilidad de desarrollar terapias de medicina personalizadas y de farmacogenómica (Enni & Mahmud, 2024).

2.7. Polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*

2.7.1. Características del gen *IL-6*

La IL-6 es una citocina proinflamatoria predictora de la mortalidad en pacientes con enfermedades renales crónicas en etapa terminal (ERCT); los niveles elevados de esta citocina están relacionados a la hipertensión y dislipidemia. Factores genéticos, como el polimorfismo -174G/C (rs1800795) en la región promotora del gen *IL-6*, influyen significativamente en su expresión, el alelo C está asociado a la supresión de la transcripción de *IL-6*, mientras que los homocigotos GG y los heterocigotos GC presentan una mayor actividad transcripcional y niveles plasmáticos más altos de IL-6 (Azeez & Darogha, 2019). Los resultados del estudio realizado en Irak mostraron que los pacientes en hemodiálisis con el genotipo GC tuvieron el doble de riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con el grupo control; para los pacientes con trasplante renal (TR), el genotipo GC fue una vez y media más alto (51.9%) que en el grupo control (40.7%), lo que representa un riesgo 1.5 veces mayor de progresión

(OR=1.56). Estos hallazgos respaldan la hipótesis del impacto de la IL-6 en la progresión de la insuficiencia renal crónica, sugiriendo que el polimorfismo *IL-6* -174G/C (rs1800795) es un predictor del estado inflamatorio de la enfermedad avanzada y afecta los niveles de IL-6 en pacientes con ERCT (Azeez & Darogha, 2019).

2.7.2. Descripción del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C)

El polimorfismo rs1800795 se encuentra situado en la región promotora del gen *IL-6*, esta variación genética es indispensable para regular la actividad transcripcional del gen, por lo tanto, dicha variación puede influir en la producción de IL-6 (Azeez & Darogha, 2019).

El genotipo homocigoto GG ha sido la frecuencia más frecuente asociada a la mayor producción de IL-6 como respuesta a enfermedades inflamatorias crónicas, por otra parte, el genotipo homocigoto CC es el tipo menos asociado a la producción de IL-6 pero, de igual manera, su impacto sobre el desarrollo de la enfermedad puede variar según el contexto de la enfermedad (Azeez & Darogha, 2019). También se tiene en consideración que, el genotipo heterocigoto GC se especifica como la frecuencia que manifiesta una producción intermedia de IL-6 y los efectos que presente sobre la enfermedad son aún más variables que los genotipos anteriores (Rocha et al., 2020).

2.7.3. Asociación del rs1800795 con enfermedades inflamatorias y renales

El polimorfismo rs1800795 está asociado a diferentes enfermedades inflamatorias; los pacientes con artritis reumatoide que presentan el alelo C tienen mayor producción de IL-6, esto representa para los pacientes un desarrollo apresurado de la enfermedad y una respuesta mínima ante medicamentos que bloquean la acción del factor de necrosis tumoral (TNF) (Kamel et al., 2025).

En el caso de aterosclerosis, los estudios no han encontrado una asociación significativa entre la enfermedad y los niveles de IL-6 presentes en el plasma de pacientes con tratamiento

de inhibidores de PCSK9 pero, se ha demostrado que el genotipo IL6-74CC tras ser intervenidos con tratamientos terapéuticos, sí representa un cambio en los niveles de IL-6; aunque este polimorfismo no se relaciona directamente con la reacción inflamatoria de los pacientes con aterosclerosis, sí podría representar un papel importante en la modulación de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad (Levstek et al., 2022).

En relación con el cáncer de próstata, el alelo C del polimorfismo rs1800795 se ha asociado al aumento de susceptibilidad de desarrollar neoplasia, los pacientes portadores del polimorfismo presentan niveles plasmáticos elevados de IL-6 en comparación con sujetos sanos y pacientes con hiperplasia prostática benigna, dicho incremento de la producción de IL-6 representa una respuesta proinflamatoria que contribuye a la progresión tumoral (Jurečková et al., 2018).

En la uveítis intermedia, se ha encontrado que el alelo C de rs1800795 se encuentra con mayor frecuencia en pacientes enfermos, la prevalencia del polimorfismo en este tipo de enfermedades contribuye a la hipótesis que relaciona al polimorfismo con la susceptibilidad genética ante procesos inflamatorios crónicos en los tejidos oculares (Ewald et al., 2015).

Investigaciones han señalado que el polimorfismo rs1800795 está implicado en la susceptibilidad genética de desarrollar la enfermedad renal terminal (ESRD), dicho polimorfismo en el gen *IL-6* se relaciona con la inflamación crónica frente a la progresión de las enfermedades renales crónicas, especialmente en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica y prescripción de diálisis (Guarneri et al., 2022); el efecto del polimorfismo puede depender del contexto clínico de la enfermedad pero, dentro de las revisiones sistemáticas, se ha encontrado que rs1800795 está vinculado con el riesgo de distintas enfermedades crónicas, incluso la enfermedad renal (Cordero & Cuenca, 2025).

2.8. Detección molecular del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*

2.8.1. Importancia de las técnicas moleculares en investigación biomédica

El diagnóstico molecular ha sido aplicado en los procesos clínicos al utilizar técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual permite una detección precisa de patógenos; estas herramientas han impulsado el mejoramiento de la sensibilidad de los análisis y la disminución del tiempo de diagnóstico (Gohil et al., 2019).

En el ámbito de las enfermedades no transmisibles, como el cáncer, las técnicas moleculares se encuentran involucradas en el estudio de la biología de los tumores mediante la identificación de biomarcadores (Sun et al., 2024). Por ejemplo, en el cáncer de mama, los diagnósticos moleculares han permitido reconocer subtipos de la enfermedad, de esta manera beneficia la aplicación de terapias personalizadas para cada paciente (Agrawal, 2020).

Para la investigación genómica y proteómica, estudiar el genoma humano representa un paso importante para el estudio de poblaciones celulares y, por lo tanto, también las funciones génicas, en lo cual, la medicina personalizada depende de dichos estudios para lograr aplicar terapias génicas que les permiten corregir o suprimir la expresión génica con el objetivo de lograr mejoras terapéuticas (Virós & Darling, 2024). Esto está dirigido a las recientes tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) que están permitiendo indagar con mayor exactitud los procesos de transcripción, estructura del genoma y sus variaciones (Soon et al., 2013).

Finalmente, técnicas aplicadas como los microarrays y bioinformática permiten comparar los perfiles de expresión génica entre los tipos de células como los diferentes tipos de tejidos, de esta manera se logra identificar correlaciones entre la expresión génica sobre sus características fenotípicas (Streit, Michalski, Erkan, Kleeff, & Friess, 2004). De igual manera,

la bioinformática es aplicada como la herramienta esencial para procesar y analizar los datos obtenidos en las investigaciones (Engstrand, 2009).

2.8.2. Métodos de detección del polimorfismo rs1800795

La detección molecular y el genotipado del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* se lo realiza mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) convencional o a través de su variante en tiempo real (qPCR) (Elhussain, Abdelrhman, & Abdelgadir, 2020) (Rocha, y otros, 2021), técnicas que buscan amplificar de manera exponencial fragmentos específicos de ADN utilizando una taq-polimerasa; para ello se necesita disponer de ADN genómico, el cual es obtenido de muestras típicas como sangre periférica o plasma (Elhussain, Abdelrhman, & Abdelgadir, 2020) (Rocha, y otros, 2021), aunque se han reportado estudios en donde utilizan saliva para la obtención de ADN (Resende, y otros, 2024).

La extracción de ADN la realizan utilizando kits comerciales, siguiendo los protocolos establecidos por los fabricantes. Para garantizar la calidad del ADN obtenido se emplea la electroforesis por “Nanodrop”, que nos permite cuantificar la cantidad de ADN presente en la muestra, y la electroforesis en gel de agarosa o poliacrilamida que permite ver que tan íntegros se encuentran nuestros fragmentos.

El diseño de primers es una etapa crucial en el proceso de detección del polimorfismo; se trata de fragmentos de ADN sintético que son complementarios a la región promotora de nuestro gen de interés y que al momento de realizar la PCR se hibridan a nuestra secuencia de interés y permitirán su replicación y posterior amplificación; (Elhussain, Abdelrhman, & Abdelgadir, 2020).

Como complemento a la técnica de PCR, se suelen emplear sondas específicas con fluoróforos para la detección de los alelos, o bien enzimas de restricción; en este último caso, la metodología corresponde a la técnica de PCR-RFLP (Polimorfismos de longitud de

fragmentos de restricción), en donde las enzimas son capaces de reconocer reconocen secuencias específicas de nucleótidos y separa los amplicones en fragmentos que revelan la presencia de variaciones internas no detectables por PCR ya que la presencia de alteraciones en estas secuencias específicas de nucleótidos (inserciones, deleciones o alguna mutación puntual como un SNP) altera el lugar en que la enzima realizara el corte; transformando las diferencias que presentan las secuencias de ADN en patrones observables y comparables mediante electroforesis en gel (Yang, Kang, Yang, Lin, & Fang, 2013), volviendo nuestro estudio genético más confiable y específico a la mutación que estamos evaluando.

2.8.3. Aplicaciones en el estudio de la enfermedad renal crónica

La detección del polimorfismo rs1800795 en la región promotora del gen *IL-6* representa un paso fundamental para comprender su papel en el desarrollo de distintas enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la ERC, lo permite identificar la susceptibilidad genética al reconocer la presencia del alelo a niveles poblacionales; la progresión de la enfermedad con el fin de reconocer los genotipos asociados a la mayor producción de IL-6 (Cordero & Cuenca, 2025).

Dado que la respuesta inflamatoria mediada por la IL-6 contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, el polimorfismo también representa un riesgo elevado sobre las enfermedades cardiovasculares en pacientes con ERC (Levstek et al., 2022) (Cavalier, y otros, 2025). De esta manera, la genotipificación del rs1800795 representa la posibilidad de caracterizar pacientes que podrían ser tratados con terapias especializadas a la modulación de la respuesta inflamatoria logrando mejorar los métodos establecidos de tratamiento (Guarneri et al., 2022).

Capítulo 3

Metodología

3.1. Estrategia metodológica

La presente investigación tiene como objetivo evaluar al polimorfismo de *IL-6* como un factor determinante en la manifestación y progresión de la enfermedad renal crónica; para ello se desarrolló un estudio observacional y comparativo entre dos grupos de estudio, un grupo control conformado por personas aparentemente sanas y el grupo de casos conformado por pacientes que padezcan de ERC.

Se utilizaron muestras de sangre venosa obtenidas en el Hospital Naval de Guayaquil, las cuales fueron transportadas al Laboratorio de Genética de la Universidad Politécnica Salesiana para su procesamiento y extracción del ADN. El ADN extraído se cuantificó mediante espectrofotometría y su calidad e integridad se evaluaron por electroforesis en gel de agarosa. Posteriormente, mediante la q-PCR, se emplearon primers específicos para amplificarla región promotora del gen de *IL-6* y determinar la presencia o ausencia del polimorfismo en el genoma de los pacientes.

Los datos obtenidos fueron analizados de manera sistemática y estadística, para identificar diferencias significativas entre los grupos evaluados que nos permitan identificar factores que tengan correlación con la manifestación de la ERC y su progresión a estadios muy avanzados de deterioro de la función renal.

3.2. Definición del problema

En Ecuador, las enfermedades renales crónicas son un problema de salud importante que, a nivel mundial, mantiene una prevalencia del 10%. La prevalencia de esta enfermedad aumenta la probabilidad de desarrollar otras enfermedades severas como diabetes e

hipertensión, en lo cual, muchos síntomas presuntivos de una ERC pasan desapercibidos hasta que su prevalencia inadvertida conlleva a otras comorbilidades; para los médicos especialistas, el diagnóstico puntual de la ERC en sus estadios tempranos es la mejor herramienta para lograr tratar los síntomas durante un periodo de tiempo oportuno y seguro para el paciente (Gámez et al., 2013).

Utilizando el Cuestionario de Detección Temprana de Riesgo de la Enfermedad Renal Crónica, en una población machaleña, se determinó que en pacientes con ERC la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 fueron los principales factores de riesgo para desarrollar una ERC en adultos mayores independiente del sexo, además, todos los participantes de la encuesta presentaban antecedentes familiares de ERC (Barrios et al., 2022).

Una patología de este tipo, al tratarse de un estado crónico, considera un elevado costo de tratamiento, la necesidad de equipos, recursos y medicamentos especializados, por consiguiente, una alta tasa de mortalidad; esto demuestra que, la inversión en diagnóstico precoz disminuiría la tasa de morbilidad a nivel global (Síntomas físicos y trastornos emocionales en pacientes).

3.3. Diseño experimental

El objetivo específico de la investigación experimental es, encontrar una relación significativa entre la presencia del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y el efecto agravante de enfermedades renales crónicas en una población ecuatoriana de pacientes atendidos en el Hospital Naval de Guayaquil.

El polimorfismo del gen de la *IL-6* se evaluó en 23 pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa 5 con prescripción de diálisis y 23 sujetos aparentemente sanos. Las personas que participaron en el estudio fueron separadas en dos grupos: un grupo de pacientes con ERC y un grupo de personas sanas. La recopilación de información personal y clínica de cada

paciente fue registrada en fichas de datos mediante entrevistas personales, el registro fue complementado con una carta autorizada la cual fue previamente explicada hacia cada uno de los participantes donde se especifica el objetivo del estudio, de manera que, la participación de cada persona en la investigación experimental fue totalmente concientizada y voluntaria.

Para la selección de los sujetos que presentan las características adecuadas para ser integrados en la investigación, se establecieron parámetros de inclusión y exclusión independientes para cada grupo de pacientes y control. Los parámetros de inclusión para el grupo de pacientes fueron: ser ecuatoriano, tener más de 18 años de edad, presentar el diagnóstico de insuficiencia renal en cualquiera de sus etapas de desarrollo (1-5), tener prescripción clínica de diálisis y ser paciente tratado en el Hospital Naval de Guayaquil. Los parámetros de inclusión para el grupo control fueron: ser ecuatoriano, tener más de 18 años, no tener un diagnóstico anterior ni actual de insuficiencia renal crónica.

3.4. Procedimiento experimental

3.4.1. Toma de muestras

La toma de muestras se realizó en el Hospital Naval de Guayaquil. Para el grupo de casos, el muestreo se llevó a cabo en el área de hemodiálisis, donde, con ayuda de personal de salud capacitado, se recolectaron 5 ml de sangre venosa por cada paciente en tubos con EDTA como anticoagulante, momentos previos al procedimiento de diálisis.

Para el grupo control, se obtuvieron igualmente 5 ml de sangre venosa, los cuales fueron recolectados en el área de laboratorio clínico del Hospital Naval de Guayaquil, usando el mismo tipo de tubo colector que se usó para el grupo de casos.

Las muestras colectadas fueron conservadas a 4°C en el área de hematología del hospital. Una vez finalizado el muestreo de todos los participantes, se trasladaron las muestras,

bajo condiciones de refrigeración, al laboratorio de genética de la Universidad Politécnica Salesiana sede Guayaquil donde se realizó su procesamiento.

3.4.2. Extracción de ADN

Para la extracción de ADN se utilizó el kit de extracción GeneJET Genomic DNA Purification Kit (cat: K0722, Thermo Scientific), siguiendo las especificaciones del fabricante. En un tubo estéril de 1,5 mL se colocaron 300 μ L de sangre previamente homogeneizada, a los que se añadieron 400 μ L de solución de lisis y 20 μ L de solución de proteinasa K. La mezcla se homogenizó mediante pipeteo y vortex, y posteriormente se incubó a 56 °C durante 10 minutos, aplicando vortex durante 10 segundos cada minuto. Tras la incubación, se añadieron 200 μ L de etanol grado molecular, mezclando nuevamente pipeteo y vortex. El lisado obtenido se transfirió a una columna de purificación de ADN genómico acoplada a un tubo de recolección y se centrifugó a 10.000 rpm durante 1 minuto. Finalizada la centrifugación, se descartó el flujo y se colocó un nuevo tubo de recolección. Posteriormente, se adicionaron 500 μ L de Wash Buffer 1 con etanol y se centrifugó a 10.000 rpm durante 1 minuto; desechando el flujo obtenido. Luego se añadieron 500 μ L de Wash Buffer 2 con etanol en la columna de purificación y se centrifugó a 13.000 rpm durante 3 minutos. El tubo de recolección con el flujo fue descartado y la columna de purificación fue transferida a un tubo de microcentrífuga estéril de 1,5 mL. Para la elución, se agregaron 200 μ L de tampón de elución, y se incubó a temperatura ambiente durante 2 minutos. A continuación, se centrifugó a 10.000 rpm durante 1 minuto; este paso se repitió con el fin de obtener un mayor rendimiento de ADN por recomendación del kit. Finalmente, se descartó la columna de purificación y las muestras de ADN fueron almacenadas a -20 °C hasta su uso.

3.4.3. Cuantificación de ADN

Para evaluar el rendimiento y efectividad del proceso de extracción; se realizó la cuantificación de ADN por espectrofotometría, utilizando el espectrofotómetro (Eppendorf BioPhotometer™ D30) para realizar las mediciones de pureza del ADN en el rango de 260/280 nm y 260/230 nm.

Previo a la medición de las muestras, se efectuó la calibración de equipo mediante la lectura de un “blanco”; para ello se colocó 1µL de agua ultrapura o buffer de elución en el centro de la celda de cuarzo del equipo espectrofotómetro, se cierra delicadamente para evitar derrames y se procede a la medición; el resultado esperado es una absorbancia de cero.

Una vez calibrado el espectrofotómetro, se procede a la cuantificación de las muestras, para ello, se realiza la homogeneización de la muestra mediante agitación por vortex durante 10 segundos como mínimo; esto para que, en caso de que el ADN se encuentre precipitado, vuelva a estar en suspensión en el buffer. Usando una micropipeta y tomamos 2 µL de muestra y los colocamos en el centro de la celda de cuarzo, señalado con un círculo, cerramos delicadamente la celda y la colocamos en el equipo para su medición.

Los resultados obtenidos de concentración y pureza del ADN fueron registrados y subidos a una base de datos para su posterior análisis.

3.4.4. Electroforesis en gel

Como complemento a la cuantificación del ADN, se realizó electroforesis en gel de agarosa para evaluar visualmente la integridad del ADN genómico.

Los geles se prepararon utilizando agarosa UltraPure Agarose al 1%, disuelta de acuerdo con las indicaciones del fabricante (16500-100, Invitrogen). La solución se calentó hasta obtener una disolución completamente homogénea y posteriormente se dejó enfriar hasta su solidificación.

Para la corrida electroforética, se cargaron 10 μL de muestra de ADN mezcladas con 2 μL de buffer de carga (cat: 10488085, TackIt™ 1Kb Plus DNA Ladder, Invitrogen by ThermoFisher Scientific). El gel se colocó en la cámara con TBE 1X como buffer de corrida y se sometió a un voltaje de 100V durante 60 minutos. Finalmente, las bandas se visualizaron en el transiluminador (UV Major Science MUV26 Series), confirmándose la integridad del ADN en las muestras analizadas.

3.4.5. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

La amplificación del ADN extraído la realizamos mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (q-PCR), utilizamos el kit comercial de TaqMan™ SNP Genotyping Assay (Cat: 0722, Applied Biosystems™ by Thermo Fisher Scientific) con primers y sondas TaqMan personalizadas para la detección del polimorfismo de IL-6 (Cat: 4351379, TaqMan™ SNP Genotyping Assay, Human, Applied Biosystems™ by ThermoFisher Scientific).

Cada reacción de amplificación tuvo un volumen final de 20ul conformado por 2 ul del ADN genómico extraído, 5 μL de TaqMan Genotyping máster mix, 0,5 μL de las sondas TaqMan customizadas y 12,5 μL de agua libre de nucleasas.

La q-PCR se llevó a cabo en un termociclador QuantStudio 5 Real-Time PCR System, 96-well, 0.2 mL (Thermo Fisher Scientific) utilizando placas de pocillos de 0,2 mL. El protocolo de amplificación se estructuró en dos etapas, una primera etapa de desnaturalización compuesta de un ciclo a 95°C por 2 minutos y una segunda etapa conformada por 40 ciclos de desnaturalización a 95 °C por 25 segundos e Hibridación /elongación a 60°C por 1 minuto.

3.5. Análisis estadístico

Los datos recolectados se analizaron en los softwares IBM SPSS Statistics (versión 26) y R-studio (versión 3.6.0), en donde se realizaron pruebas estadísticas como la prueba exacta de Fisher, CHI-cuadrado y Hardy-Weingberg; que evaluaron la existencia de una correlación entre la presencia del polimorfismo y el desarrollo de ERC.

Capítulo 4

Resultados y discusiones

4.1. Análisis descriptivo de la muestra de estudio

En el estudio participaron 46 individuos, distribuidos en un grupo de casos ($n = 23$) y en un grupo control ($n = 23$). Para el grupo de control, el 52,17% correspondió al sexo femenino ($n = 12$) y el 47,82% al sexo masculino ($n = 11$), con un rango de edad entre 22 y 55 años. Respecto al grupo étnico, el 100% de los participantes del grupo de control se identificaron como mestizos ($n = 23$).

En el grupo de casos, el 56,52% correspondió al sexo masculino ($n = 13$) y el 43,47% al sexo femenino ($n = 10$), con un rango de edad entre 39 y 77 años. En el grupo control, los participantes presentaron edades comprendidas entre 18 y 65 años. Respecto al grupo étnico, el 100% de los participantes del grupo de casos se identificaron como mestizos ($n = 23$). En cuanto a la categoría de enfermedad renal crónica (ERC), la mayoría de los pacientes del grupo de casos se encontraban en estadio G5 (95,65%; $n = 22$), mientras que el 4,34% ($n = 1$) correspondió a pacientes en fase terminal. No se registraron pacientes en los estadios G1, G2, G3a, G3b ni G4. Finalmente, el 100% de los pacientes del grupo de casos presentaban prescripción de diálisis ($n = 23$), mientras que ninguno se encontraba sin indicación de este tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Características epidemiológicas y clínicas de los participantes

Características epidemiológicas		Grupo de casos n=23	Grupo de controles n=23
Sexo	Femenino	43,47 % (10)	52,17 % (12)
	Masculino	56,52 % (13)	47,82 % (11)
Rango edad (años)		39 - 77	22-55
Grupo étnico	Blanco	-	-
	Negro	-	-
	Mestizo	100% (23)	100% (23)
	Indígena	-	-
	Montubio	-	-
	Otros	-	-
Categoría de ERC	G1	-	-
	G2	-	
	G3a	-	
	G3b	-	
	G4	-	
	G5	95,65% (22)	
	Terminal	4,34% (1)	
Prescripción de diálisis	SI	100% (23)	-
	NO	0% (0)	

4.2. Análisis de la frecuencia alélica y genotípica

4.2.1. Cuantificación de las muestras de ADN

La integridad del ADN extraído se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1%. Las muestras fueron comparadas con un marcador de peso molecular (ladder de 1Kb), lo que permitió estimar la concentración relativa del ADN genómico obtenido (Figura 3).

Los resultados evidenciaron bandas definidas de alta intensidad en las muestras, esto indica una extracción eficiente y una buena calidad del ADN. No se observaron señales de degradación significativa, como bandas difusas.

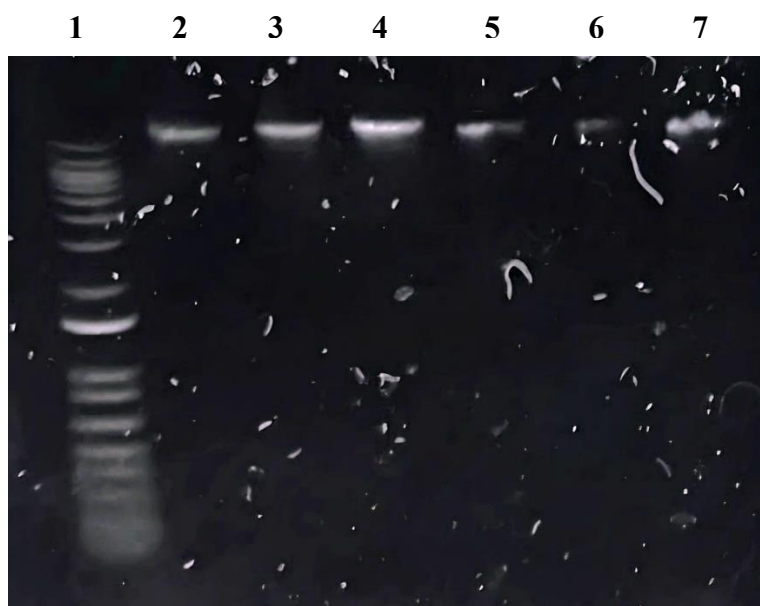


Figura 4. Electroforesis en gel de agarosa al 1%.

4.2.2. Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo RS1800795

Se analizaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* en 21 individuos del grupo de casos y 22 del grupo control. En el grupo de casos, el genotipo G/G fue el más frecuente, presente en el 80,9% de los participantes (n = 17), seguido del genotipo C/G en el 19% (n = 4), mientras que no se identificaron individuos con el genotipo C/C. De manera similar, en el grupo control predominó el genotipo G/G con una frecuencia del 77% (n = 17), seguido del genotipo C/G en el 22,7% (n = 5), sin detectarse tampoco el genotipo C/C (Tabla 3).

Respecto a las frecuencias alélicas, el alelo G fue el más prevalente en ambos grupos, con una frecuencia del 90,4% en casos y del 88,3% en controles. Por el contrario, el alelo C presentó una baja frecuencia, observándose en el 9,5% de los casos y en el 11,3% de los controles. En general, las distribuciones genotípicas y alélicas fueron similares entre ambos grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de genotipos y alelos del polimorfismo rs180075 del gen *IL-6*.

Polimorfismo rs1800795 en el gen <i>IL-6</i>		Grupo de casos: n=21	Grupo control: n=22
Genotipos	G/G	0,809 (80,9%)	0,77 (77%)
	C/G	0,19 (19%)	0,227 (22,7%)
	C/C	0 (0%)	0 (0%)
Alelos	G	0,904 (90,4%)	0,883 (88,3%)
	C	0,095 (9,5%)	0,113 (11,3%)

4.3. Asociación entre el genotipo RS1800795 y las enfermedades renales crónicas

4.3.1. Análisis de chi-cuadrado y equilibrio de Hardy-Weinberg

Se evaluó la distribución de los genotipos observados y esperados para el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*. El genotipo GG presentó una frecuencia observada de 0,773 (n = 17), muy cercana a la frecuencia esperada de 0,786. De manera similar, el genotipo GC mostró una frecuencia observada de 0,227 (n = 5) frente a una frecuencia esperada de 0,201 (Tabla 4).

Por otro lado, el genotipo CC no se observó en la muestra (frecuencia observada = 0), aunque se esperaba una frecuencia baja (0,013; n = 0,28). En general, las frecuencias genotípicas observadas fueron concordantes con las frecuencias esperadas, sin desviaciones relevantes (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencias observadas y esperadas de genotipos del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*.

Genotipo	Observado	Esperado	Frec. Observada	Frec. Esperada
GG	17	17,28	0,773	0,786
GC	5	4,43	0,227	0,201
CC	0	0,28	0	0,013

Se aplicó la prueba exacta de Hardy–Weinberg para evaluar la concordancia entre los genotipos observados y esperados del polimorfismo rs1800795 en el grupo de casos. El genotipo GG presentó una frecuencia observada de 0,81 ($n = 17$), muy similar a la frecuencia esperada de 0,819. De igual manera, el genotipo GC mostró una frecuencia observada de 0,19 ($n = 4$), frente a una frecuencia esperada de 0,172 (Tabla 4).

El genotipo CC no fue observado en la muestra, aunque su frecuencia esperada fue baja (0,009; $n = 0,19$). En conjunto, las diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas fueron mínimas, lo que indica que la distribución genotípica del grupo de casos no presenta desviaciones relevantes respecto al equilibrio de Hardy–Weinberg (Tabla 4).

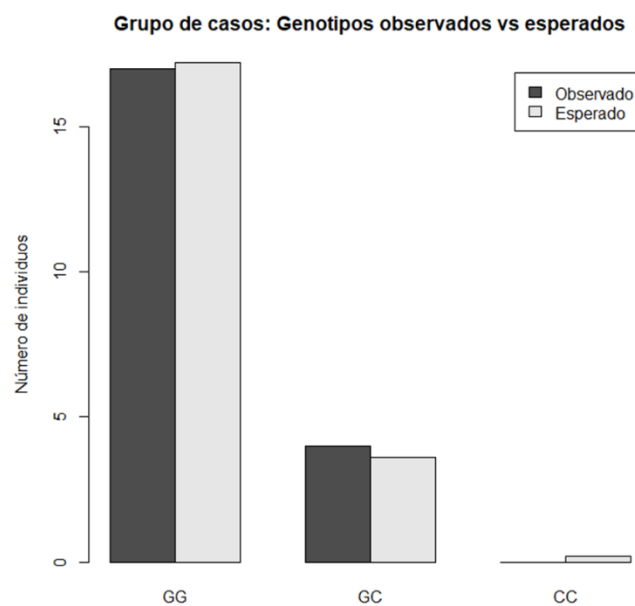


Figura 5. Genotipos observados y esperados de los pacientes del grupo de casos.

Se evaluó el equilibrio de Hardy–Weinberg mediante la prueba exacta tanto en el grupo de casos como en el grupo control. En el grupo control ($n = 22$) se obtuvo un valor de $p = 1$, mientras que en el grupo de casos ($n = 21$) también se registró un valor de $p = 1$ (Tabla 5).

Estos resultados indican que no existen diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas observadas y las esperadas en ninguno de los dos grupos ($p > 0,05$), por lo que ambas poblaciones se encuentran en equilibrio de Hardy–Weinberg (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la prueba exacta de Hardy Weinberg.

Grupo	N	p_value_HW
Controles	22	1
Casos	21	1

$p > 0,05 \rightarrow$ No hay desviación del equilibrio H–W

$p < 0,05 \rightarrow$ Hay desviación del equilibrio H–W

La distribución de los genotipos del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* fue comparada entre el grupo de casos y controles. Debido al tamaño muestral y a la presencia de frecuencias esperadas menores a 5 en las celdas de la tabla de contingencia, se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre el genotipo y los grupos evaluados. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1800795 y los grupos estudiados ($p > 0,05$) (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Prueba de CHI-cuadrado por medio de estadístico descriptivo de tablas cruzadas.

Recuento		VAR00001		Total
		Casos	Controles	
Genotipo	GG	1	1	2
	GC	0	0	0
Total		1	1	2

Tabla 7. Prueba de CHI-cuadrado.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	0,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	1,000
N de casos válidos	2				
^a . 4 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. <u>Nota.</u> El recuento mínimo esperado es ,00. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

El modelo dominante (GC+CC vs GG) no mostró una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad, por lo que el polimorfismo rs1800795 no se comporta ni como factor de riesgo ni como factor protector en este modelo genético dentro de la población estudiada.

Tabla 8. Prueba de Odds ratio.

Modelo	OR	IC_Inf_95	IC_Sup_95	p_valor
Dominante (GC+CC vs GG)	0,8	0,183	3,503	0,784

OR > 1; IC ≠1: OR es un factor de riesgo
 OR < 1; IC ≠1: OR es un factor de protección
 IC =1: OR no significativ

4.4. Discusión

La enfermedad renal crónica es considerada como una epidemia invisibilizada, la cual se representa como un problema de salud pública en los países de América latina; la falta de concientización sobre las medidas de prevención y la disminución del apoyo psicológico hacia los pacientes con diálisis ha entorpecido los esfuerzos institucionales por enfrentar este tipo de enfermedades crónicas (Rosas-Valdez et al., 2024). Tan solo en América Latina, las enfermedades renales crónicas se han convertido en una de las principales causas de mortalidad, su prevalencia en el listado de enfermedades crónicas aumenta en gran medida por ocasionar, sobre todo, muertes prematuras más que el propio estado de discapacidad (Rosas-Valdez et al., 2024).

En este contexto, la interleucina-6 representa un factor importante en las enfermedades renales crónicas, si bien, esta citocina regula múltiples procesos inmunológicos de respuesta proinflamatoria (Frak et al., 2022), se ha encontrado en concentraciones elevadas en pacientes con otras enfermedades crónicas determinadas como factores de riesgo predominantes, tales como, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

La interleucina-6 no representa una interacción directa sobre el daño renal en específico, sino que beneficia a la susceptibilidad para desarrollar afecciones cardiovasculares; por tal motivo, se podría considerar como un biomarcador para evaluar la progresión de la enfermedad mas no para conocer las condiciones en las que se encuentra el tejido renal afectado (González-Lafuente et al., 2024). En las investigaciones previas, se ha indagado la relación entre el polimorfismo rs1800795, el cual modula los procesos de expresión del gen *IL-6* y la producción de la citocina proinflamatoria, según la expresión del gen podría explicar los grados de susceptibilidad, además de la evolución de la enfermedad en conjunto con las enfermedades consideradas como factores de riesgo (García-Gomez et al., 2024).

En el presente estudio se obtuvo que la frecuencia alélica del alelo G es el más presente tanto en el grupo de casos como en el control al presentar una frecuencia superior al 88%; el predominio del alelo G y el genotipo G/G en ambos grupos sugiere que esta variante del polimorfismo es la más común en la población guayaquileña estudiada, pero, no representa una diferencia entre los pacientes con ERC y los sujetos sanos. Sin embargo, el alelo C asociado a la menor expresión de interleucina-6, manifestó una frecuencia ligeramente mayor en el grupo control, con una diferencia apenas de 1,8% entre el grupo de casos. La baja frecuencia del alelo C limita la posibilidad de evaluar su efecto clínico de manera robusta, especialmente en relación con el genotipo homocigoto C/C.

Los datos muestran una alta frecuencia del genotipo G/G en ambos grupos (casos y controles), con valores cercanos al 80%, mientras que el genotipo C/G se presenta en proporciones menores (alrededor del 20%), y el genotipo C/C está ausente en las muestras. Esta distribución sugiere que el alelo G es predominante en la población analizada, lo cual es consistente con estudios previos, según la literatura proporcionada por Torres et al., (2022). Los resultados de nuestra investigación concuerdan con la investigación de Elhussain et al (2020), estudio realizado en una población sudanesa en donde el grupo de casos, conformado por pacientes con anemia por enfermedad renal crónica, y el grupo de controles el genotipo que más predominó fue el GG con un 52% y un 56% respectivamente. A pesar de no obtener una diferencia significativa en las frecuencias genotípicas, mantienen la hipótesis de que la IL-6 está asociada con la aparición de anemia por enfermedad renal crónica basándose en los niveles de IL-6 en plasma presentados por los pacientes, la interacción que presenta la citoquina con la Hecpidina HAMP durante procesos inflamatorios y el rol de ambas proteínas en la restricción de hierro.

En un estudio realizado a un grupo de pacientes de hemodiálisis en Iraq por Azeez & Darogha (2019), se encontró que los genotipos relacionados a una mayor producción de IL-6

sérica son GG y GC para el grupo de controles y el grupo de pacientes con hemodiálisis, respectivamente; en el caso de los pacientes con hemodiálisis, sus niveles de IL-6 superaban a los niveles de grupo control por el doble afirmando que el genotipo GC representa un factor de alta susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad, resultados que concuerdan con los obtenidos en nuestra investigación.

El estudio de Rocha et al., 2021 realizado en Portugal asocio al genotipo CC en el gen *IL-6* con una alta tasa de mortalidad para los pacientes con enfermedad renal en etapas terminales, la frecuencia alélica de G y C fue similar para los pacientes y los controles (Rocha et al., 2021).

Los análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg realizados para ambos grupos indican que no existe desviación significativa respecto a las proporciones esperadas, con valores p iguales a 1. Esto implica que la población se encuentra en equilibrio genético para este locus, se refuerza la representatividad de los datos. Además, las pruebas de chi-cuadrado y Fisher no evidencian diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la distribución de genotipos, lo que sugiere que el polimorfismo rs1800795 no está asociado de forma directa con la ERC estudiada en esta muestra.

Se ha evaluado el rol del polimorfismo del gen *IL-6* en la progresión de otras enfermedades crónicas; en lo que respecta a la diabetes mellitus tipo 2, los resultados obtenidos por Hussein et al (2024) en la población egipcia muestran que el genotipo GC del polimorfismo -174 G/C (rs1800795) del gen *IL-6* era significativamente más frecuente en los pacientes con DT2 (72 %) que en el grupo de control (51 %); además, los genotipos GC y CC, así como el alelo C, se identificaron como factores de riesgo genéticos, ya que las personas con el genotipo GC o el alelo C mutado tenían un riesgo hasta ocho veces mayor de desarrollar la enfermedad que las personas con el genotipo GG (Hussein et al., 2024). Estos resultados respaldan la

hipótesis de que la variabilidad genética de la *IL-6* influye en la susceptibilidad a la DM2, posiblemente a través de mecanismos relacionados con una leve inflamación crónica y la resistencia a la insulina, dos procesos clave en la fisiopatología de esta enfermedad (*IL-6* y DM2, Wiley).

Un metaanálisis de 40 estudios realizado por Zhang et al (2024) evaluó el efecto del polimorfismo rs1800795 en la enfermedad coronaria temprana, demostrando que el alelo C se asocia con un mayor riesgo de padecer la enfermedad en varios modelos genéticos (alelo, aditivo, heterocigoto, dominante y superdominante); los portadores del alelo C mostraron un perfil cardio-metabólico desfavorable, con concentraciones séricas de *IL-6* hasta cinco veces superiores a las de los portadores del alelo G, junto con valores elevados de colesterol LDL, colesterol total, glucosa en sangre en ayunas, índice de masa corporal y circunferencia de la cintura (Zhang et al., 2024). Estos hallazgos respaldan el papel de la *IL-6* como mediador clave entre la inflamación, la disfunción metabólica y la lesión vascular en la aparición temprana de enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria temprana, Wiley).

Sin embargo, los estudios funcionales realizados en la población del Reino Unido por De Benedetti et al (2001) arrojaron resultados aparentemente contradictorios, lo que sugiere que el alelo C del polimorfismo -174 G/C puede estar asociado con menores tasas de transcripción del gen *IL-6* y, en consecuencia, con menores concentraciones plasmáticas de esta citocina en comparación con el alelo G; desde esta perspectiva, los genotipos GG o GC podrían considerarse menos protectores, ya que pueden potenciar la respuesta inflamatoria de la *IL-6* al estrés o a los estímulos infecciosos (De Benedetti et al., 2001). Estas contradicciones sugieren que los efectos funcionales del polimorfismo rs1800795 puede estar modulado por factores poblacionales, epigenéticos y ambientales, así como por interacciones con otros genes implicados en la respuesta inflamatoria.

Los resultados discutidos en nuestra investigación confirman que el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* es un factor genético importante para la susceptibilidad a varias enfermedades crónicas. La variabilidad de los efectos funcionales observados entre las poblaciones subraya la complejidad del papel de la IL-6 en la fisiopatología humana y pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios que integren análisis genéticos, funcionales y clínicos (De Benedetti et al., 2001). La comprensión de estas interacciones podría contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas dirigidas a la prevención, la detección precoz y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas.

La ausencia de asociación significativa entre rs1800795 y la enfermedad no descarta el papel de IL-6 como mediador inflamatorio relevante, pero sí sugiere que este polimorfismo específico no constituye un marcador genético determinante en la población analizada.

Capítulo 5

Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

El presente estudio indagó la posible asociación entre el polimorfismo rs1800794 del gen *IL-6* y las enfermedades renales crónicas, mediante la comparación de la distribución de los genotipos y alelos presentes entre un grupo de casos y un grupo control. Aplicando técnicas de análisis molecular, se observó un predominio del genotipo G/G y el alelo G en ambos grupos de investigación, relacionadas a frecuencias entre 77% y 88%; por otra parte, el genotipo C/C no fue encontrado en ninguno de los sujetos participantes, lo cual concuerda con la baja frecuencia del alelo C en las muestras.

Aunque se identificaron leves diferencias entre la presencia del genotipo heterocigoto C/G y el alelo C entre los grupos estudiados, las variaciones fueron mínimas, por lo que estos valores no logran demostrar una significancia estadística. Esto indica que, la presencia del polimorfismo rs1800795 no se puede asociar de manera específica con la presencia de enfermedades renales crónicas. Por tal motivo, no se podrá establecer una relación directa entre la expresión del gen *IL-6* modulada por el polimorfismo rs1800795 y la progresión de la ERC.

Se debe considerar que este hallazgo resulta esencial para comprender las condiciones de desarrollo de un ERC ante la relación con otras enfermedades inflamatorias, en las cuales se ha demostrado que la interleucina-6 participa como factor importante en la respuesta inflamatoria; aunque los estudios previos manifiestan que el alelo C podría estar vinculado a una menor producción de IL-6, por lo tanto, los resultados obtenidos en esta investigación no concuerdan las hipótesis planteadas anteriormente, si bien este estudio fue realizado en una sola población, el polimorfismo podría no asociarse a desarrollar una ERC en la población guayaquileña.

5.2. Recomendaciones

Es fundamental, después de obtener los presentes resultados, ampliar el tamaño muestral como parte de un proceso complementario de próximos estudios e incluso se podría incluir a otro grupo de estudio a los pacientes con enfermedades renales crónicas sin prescripción de diálisis. De esta manera, al manejar un tamaño de muestra más grande lograría que los resultados sean estadísticamente significativos para la representar toda la población guayaquileña y determinar con datos más confiables la asociación entre el polimorfismo rs1800975 y las enfermedades renales crónicas.

Al encontrar que este polimorfismo no está específicamente relacionado, se recomienda evaluar otros polimorfismos que podrían estar involucrados en mayor medida a la respuesta inflamatoria de la ERC, por lo cual, una enfermedad como esta no se puede limitar a un solo marcador genético, sino que podrían ser varios polimorfismos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.

Es necesario integrar al estudio los análisis bioquímicos de cada paciente que participe en la investigación para comparar también entre los resultados individuales; la genotipificación realizada podría complementarse con la medición de los niveles de IL-6 en suero sanguíneo además de otros biomarcadores de respuesta inflamatoria como la proteína C-reactiva. Este conjunto de análisis permitirá obtener una correlación con amplio espectro de factores evaluados.

A pesar de que, el estudio no demostró diferencias significativas, este tipo de investigaciones de datos genéticos a niveles poblacionales ayudarían mucho a las instituciones de salud para elaborar esquemas de tratamientos personalizados y en su mejor funcionamiento para cada paciente.

Referencias bibliográficas

Abbasabad, G. D., Khojasteh, S. M. B., Naji, H. E., Zamani, M. R., Hajipour, H., & Serati-Nouri, H. (2018). An interleukin-6 single nucleotide polymorphism and susceptibility to prostate adenocarcinoma and bone metastasis in an Iranian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(6), 1717–1720. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1717>

Amri, E., & Mamboya, F. (2012). Papain, a plant enzyme of biological importance: A review. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 8(2), 99–104. <https://doi.org/10.3844/ajbbsp.2012.99.104>

Amtaghri, S., Qabouche, A., Slaoui, M., & Eddouks, M. (2024). A Comprehensive Overview of *Hibiscus rosa-sinensis* L.: Its Ethnobotanical Uses, Phytochemistry, Therapeutic Uses, Pharmacological Activities, and Toxicology. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*, 24(1), 86–115. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230522113405>

Arcila-Lozano, C. C., Loarca-Piña, G., Lecona-Urbe, S., & González de Mejía, E. (1966). Archivos latinoamericanos de nutrición: órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 54(1), 100–111. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222004000100015&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Arguello, F. R. M., Martínez, J., Morales, D., & Rojas, L. (2024a). Quality of life of patients with Chronic Kidney Disease undergoing hemodialysis treatment at the Hospital National in the Department of Nephrology period 2022 – 2023. *Revista Del Nacional (Itaugua)*, 16(2), 84–93. <https://doi.org/10.18004/rdn2024.may.02.084.093>

Arguello, F. R. M., Martínez, J., Morales, D., & Rojas, L. (2024b). Quality of life of patients with Chronic Kidney Disease undergoing hemodialysis treatment at the Hospital

National in the Department of Nephrology period 2022 – 2023. *Revista Del Nacional (Itaugua)*, 16(2), 84–93. <https://doi.org/10.18004/RDN2024.MAY.02.084.093>

Assiri, K. A., Alrasis, M. S., Mashlawi, A. I., Alayda, M. H., & Aljndbai, A. M. (2024). Role of molecular markers in identifying genetic disorders. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, 11(9), 3712–3715. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20242578>

Azeez, S. H., & Darogha, S. N. (2019). Proinflammatory cytokine IL-6-174G/C (Rs1800795) gene polymorphism among patients with chronic renal failure. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 60(3), 221–232. <https://doi.org/10.22209/IC.v60n3a04>

Barrios, M., Sosa, A., Santos, L., León, G., Pérez, J., & Simbaña, M. (2022). *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2022;38(2):e1745 *Detection of Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Adults*. <https://orcid.org/0000-0001-7793-5777>SandraVerónicaFalconíPeláez1<https://orcid.org/0000-0002-1536-4099>

Blasco, M., Quiroga, B., García-Aznar, J. M., Torra, R., Ortiz, A., & de Sequera, P. (2024). Genetic study in young patients with chronic kidney disease stage G5 from unknown etiology. The GENSEN study design. *Nefrologia*, 44(4), 568–575. <https://doi.org/10.1016/J.NEFRO.2023.09.002>

Bouttle, K., Ingold, N., & O'Mara, T. A. (2024). Using Genetics to Investigate Relationships between Phenotypes: Application to Endometrial Cancer. In *Genes* (Vol. 15, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/genes15070939>

Cavalier, E., Zima, T., Datta, P., Makris, K., Schaeffner, E., Langlois, M., Plebani, M., & Delanaye, P. (2025). Recommendations for European laboratories based on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic

Kidney Disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 63(3), 525–534.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2024-1082>

Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 322, Issue 13, pp. 1294–1304). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>

Chew, L. Y., Teng, S. K., Neo, Y. P., Sim, Y. Y., & Chew, S. C. (2024). The Potential of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) Plant in Industrial Applications: A Promising Source of Functional Compounds. *Journal of Oleo Science*, 73(3), 275–292.
<https://doi.org/10.5650/jos.ess23111>

Cifuentes, M., Verdejo, H. E., Castro, P. F., Corvalan, A. H., Ferreccio, C., Quest, A. F. G., Kogan, M. J., & Lavandero, S. (2025). Low-Grade Chronic Inflammation: a Shared Mechanism for Chronic Diseases. In *Physiology* (Vol. 40, Issue 1, pp. 4–25). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2024>

Cordero, D., & Cuenca, N. (2025). *Revisión sistemática y metaanálisis de la asociación entre el polimorfismo RS1800795 en el gen IL-6 y el riesgo de enfermedades crónicas*. <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/30201>

Cueto-Manzano, A. M. (2019). La Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión y los retos de la enfermedad renal crónica en nuestra región. *Nefrología Latinoamericana*, 16(1). <https://doi.org/10.24875/nefro.18000053>

Dialnet-ActividadAntifungicaDeAceitesEsencialesYSusCompues-3094829. (n.d.).

Din, A., Mitrea, I., & Mitrea, R. (2023). Natural compounds: an effective and eco-friendly strategies for controlling and combating plant pathogens. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 51(1). <https://doi.org/10.15835/nbha51112991>

Effie. (n.d.). *Μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση και το χαρακτηρισμό μικροοργανισμών*. Retrieved www.mednet.gr/archives

Elhussain, K. M. K., Abdelrhman, A. H., & Abdelgadir, E. A. (2020). Interleukin-6 (-174 G/C) and Hcpidin HAMP (-582A/G) Gene Polymorphisms among Sudanese Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease Treated with Erythropoietin. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 4(3), 34–40. <https://doi.org/10.26855/ijcemr.2020.07.001>

Elston, R. C. (2006). Genetic Markers. In *Encyclopedia of Biostatistics: Armitage Enc Biostats 2e* (pp. 1–2). wiley. <https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a05008>

Engstrand, L. (2009). How will next-generation sequencing contribute to the knowledge concerning *Helicobacter pylori*? In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 15, Issue 9, pp. 823–828). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02962.x>

Enni, M. A., & Mahmud, S. (2024). A SYSTEMATIC REVIEW OF SNP POLYMORPHISM STUDIES IN SOUTH ASIAN POPULATIONS: IMPLICATIONS FOR DIABETES AND AUTOIMMUNE DISORDERS. *American Journal of Scholarly Research and Innovation*, 03(01), 20–51. <https://doi.org/10.63125/8nvxcb96>

Espinoza, I. (2023). *ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO*.

Fernández-Lucas, J., Castañeda, D., & Hormigo, D. (2017). New trends for a classical enzyme: Papain, a biotechnological success story in the food industry. *Trends in Food Science and Technology*, 68, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.08.017>

Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., & Woo, P. (1998). Interleukin-6 Polymorphisms and Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6

Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. In *J. Clin. Invest* (Vol. 102, Issue 7). <http://www.jci.org>

Frań, W., Dąbek, B., Balcerczyk-Lis, M., Motor, J., Radzioch, E., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Role of Uremic Toxins, Oxidative Stress, and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease. In *Antioxidants* (Vol. 13, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13060687>

Frań, W., Kućmierz, J., Szlagor, M., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2022). New Insights into Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112846>

Gallegos Flores, P. I., Valenzuela, R. B., Delgadillo Ruiz, L., Meza López, C., & Echavarría Cháirez, F. (2019). ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE CINCO COMPUESTOS TERPENOIDES: CARVACROL, LIMONENO, LINALOOL, α -TERPINENO Y TIMOL. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 22(2). <https://doi.org/10.56369/tsaes.2838>

Gámez, A., Montell, O., Ruano, V., Alfonso de León, J., Hay de la Puente, M., & Pérez, F. (2013). *Enfermedad renal crónica en el adulto mayor Chronic renal disease in elder people.*

Gandarilla-Pacheco, F. L., Torres-Caraballo, S., de Luna-Santillana, E. J., Quintero-Zapata, I., Arroyo-González, N., Alba, de, & con Avenida Manuel Barragán, cruz L. (n.d.-a). *INHIBITORY EFFECT OF ESSENTIAL OILS ON THE MYCELIAL GROWTH OF *Penicillium digitatum* (PERS.) SACC. ISOLATED FROM SWEET ORANGE (*Citrus sinensis* OSBECK).*

Gandarilla-Pacheco, F. L., Torres-Caraballo, S., de Luna-Santillana, E. J., Quintero-Zapata, I., Arroyo-González, N., Alba, de, & con Avenida Manuel Barragán, cruz L. (n.d.-b). *INHIBITORY EFFECT OF ESSENTIAL OILS ON THE MYCELIAL GROWTH OF*

Penicillium digitatum (PERS.) SACC. ISOLATED FROM SWEET ORANGE (*Citrus sinensis* OSBECK).

García - Guevara, F. (2021). *FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. HOSPITAL INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL. RIOBAMBA. 2019.*

García-Gomez, J., Cremades, R., Sierra-Díaz, E., Téllez-Bañuelos, M. C., Torres-Carrillo, N. M., Torres-Carrillo, N., & Sandoval-Pinto, E. (2024). Participation of IL-6 in chronic kidney disease. *Boletín Del Colegio Mexicano de Urología*, 39(1). <https://doi.org/10.24875/bcmu.24000021>

García-Morales, S., Gómez-Merino, F. C., Trejo-Téllez, L. I., & Herrera-Cabrera, É. B. (1988). Revista fitotecnia mexicana. *Revista Fitotecnia Mexicana*, 36(2), 105–115. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-73802013000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Gohil, N. , P. H. , P. S. , S. v. (2019). Molecular Biology Techniques for the Identification and Genotyping of Microorganisms. In *In: Tripathi, V., Kumar, P., Tripathi, P., Kishore, A. (eds) Microbial Genomics in Sustainable Agroecosystems*. Springer, Singapore.

González-Castro, T. B., Hernández-Díaz, Y., Pérez-Hernández, N., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narvaez, M. L., Blachman-Braun, R., Posadas-Sánchez, R., Vargas-Alarcón, G., García-Flores, E., Cazarín-Santos, B. G., Borgonio-Cuadra, V. M., Reyes-López, P. A., & Rodríguez-Pérez, J. M. (2019). Interleukin 6 (RS1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: A meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI Journal*, 18, 331–355. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1248>

Grebenciucova, E., & VanHaerents, S. (2023a). Interleukin 6: at the interface of human health and disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255533>

Grebenciucova, E., & VanHaerents, S. (2023b). Interleukin 6: at the interface of human health and disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255533>

Guarneri, M., Scola, L., Giarratana, R. M., Bova, M., Carollo, C., Vaccarino, L., Calandra, L., Lio, D., Balistreri, C. R., & Cottone, S. (2022). MIF rs755622 and IL6 rs1800795 Are Implied in Genetic Susceptibility to End-Stage Renal Disease (ESRD). *Genes*, *13*(2). <https://doi.org/10.3390/genes13020226>

Han, M., Moon, S., Lee, S., Kim, K., An, W. J., Ryu, H., Kang, E., Ahn, J. H., Sung, H. Y., Park, Y. S., Lee, S. E., Lee, S. H., Jeong, K. H., Ahn, C., Kelly, T. N., Hsu, J. Y., Feldman, H. I., Park, S. K., & Oh, K. H. (2023). Novel Genetic Variants Associated with Chronic Kidney Disease Progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, *34*(5), 857–875. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000066>

Harun-Or-Roshid, M., Ali, M. B., Jesmin, & Mollah, M. N. H. (2021). Statistical meta-analysis to investigate the association between the Interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms and cancer risk. *PLoS ONE*, *16*(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247055>

Ho, D. S. W., Schierding, W., Wake, M., Saffery, R., & O'Sullivan, J. (2019). Machine learning SNP based prediction for precision medicine. In *Frontiers in Genetics* (Vol. 10, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00267>

Homaei, A., Barkheh, H., Sariri, R., & Stevanato, R. (2014). Immobilized papain on gold nanorods as heterogeneous biocatalysts. *Amino Acids*, *46*(7), 1649–1657. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1724-0>

Hospital General HOSNAG de la Armada del Ecuador. (2020). *EIB-GU-ARE-HOSNAG-CTI-2023-0003 DIAGNOSTICOS*.

Humberto, J., González, C., & Camacho, G. C. (n.d.). *EL LENGUAJE: VEHÍCULO Y HERRAMIENTA DEL PENSAMIENTO*.

Jayaraman, R., & van der Voort, J. (2010). Principles of management of chronic kidney disease. *Paediatrics and Child Health*, 20(6), 291–296. <https://doi.org/10.1016/J.PAED.2010.03.016>

Jurečekova, J., Drobkova, H., Sarlinova, M., Babušíkova, E., Sivoňova, M. K., Matáková, T., Kliment, J., & Halašova, E. (2018). The role of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) in prostate cancer development and progression. *Anticancer Research*, 38(6), 3663–3667. <https://doi.org/10.21873/anticanres.12643>

Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>

Kielbasa, A., Gadzala-Kopciuch, R., & Buszewski, B. (2021). Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>

Lapeña, D., Vuoristo, K. S., Kosa, G., Horn, S. J., & Eijsink, V. G. H. (2018). Comparative Assessment of Enzymatic Hydrolysis for Valorization of Different Protein-Rich Industrial Byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(37), 9738–9749. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02444>

Lázaro-Sotelo, J. M. (2024). Analysis of additional risk factors for liver fibrosis in diabetic patients with end-stage chronic kidney disease. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 39(3), 356–357. <https://doi.org/10.22516/25007440.1233>

Levstek, T., Podkrajšek, N., Likozar, A. R., Šebeštjen, M., & Podkrajšek, K. T. (2022). The Influence of Treatment with PCSK9 Inhibitors and Variants in the CRP (rs1800947), TNFA (rs1800629), and IL6 (rs1800795) Genes on the Corresponding Inflammatory Markers in Patients with Very High Lipoprotein(a) Levels. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/jcdd9050127>

Li, Y., Yu, J., Goktepe, I., & Ahmedna, M. (2016). The potential of papain and alcalase enzymes and process optimizations to reduce allergenic gliadins in wheat flour. *Food Chemistry*, 196, 1338–1345. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.089>

Li, Z., Liu, Y., Zhang, Z., & Wu, H. (2022). Preparation of a papain-embedding biological membrane material and its application in the skin-whitening products | 制备一种包埋木瓜蛋白酶生物膜材料并应用于美白护肤品. *China Surfactant Detergent and Cosmetics*, 52(3), 294–301. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1803.2022.03.010>

Lindner, E., Langner Wegscheider, B., Sarny, S., Renner, W., & el Shabrawi, Y. (2015). Analysis of a functional IL-6 gene polymorphism in HLAB27 associated and intermediate uveitis gives new insight in disease pathogenesis and commonality with other autoimmune diseases. *Journal of Immunology Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/174062>

Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. In *Advanced Science* (Vol. 8, Issue 15). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>

Liu, Y., Chen, Y., Lin, Y., Wei, B., & Luo, Z. (2024). Impacts of pro-inflammatory cytokines variant on cardiometabolic profile and premature coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 28, Issue 8). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18311>

López-Novoa, J. M., Martínez-Salgado, C., Rodríguez-Peña, A. B., & Hernández, F. J. L. (2010). Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 128, Issue 1, pp. 61–81). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.05.006>

Luz, M., & Ortiz, O. (n.d.-a). *PENSAMIENTO REFLEXIVO EN LA FORMACIÓN PRÁCTICA DE LOS MAESTROS REFLECTIVE THINKING IN PRACTICAL TEACHER TRAINING*. Retrieved <https://orcid.org/0000->

Luz, M., & Ortiz, O. (n.d.-b). *PENSAMIENTO REFLEXIVO EN LA FORMACIÓN PRÁCTICA DE LOS MAESTROS REFLECTIVE THINKING IN PRACTICAL TEACHER TRAINING*. Retrieved <https://orcid.org/0000->

María, A., Barrios, I., Sosa, G. B., Angelina, J., Luna, S., León García, G., Pérez Rodríguez, J. E., Magali, R., & Simbaña, J. (2022). *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2022;38(2):e1745 *Detection of Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Adults*. <https://orcid.org/0000-0001-7793->

5777SandraVerónicaFalconíPeláez1<https://orcid.org/0000-0002-1536-4099>

Martins, G.A., & Bicas, J. L. (2024). Antifungal activity of essential oils of tea tree, oregano, thyme, and cinnamon, and their components. *Brazilian Journal of Food Technology*, 27. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.07123>

Martins, Gustavo Aparecido, & Bicas, J. L. (2024). Antifungal activity of essential oils of tea tree, oregano, thyme, and cinnamon, and their components. *Brazilian Journal of Food Technology*, 27, e2023071. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.07123>

Mihai, S., Codrici, E., Popescu, I. D., Enciu, A. M., Albulescu, L., Necula, L. G., Mambet, C., Anton, G., & Tanase, C. (2018). Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/2180373>

Milewski, Robert., & Surowik, Dariusz. (2011). *Logical, statistical, and computer methods in medicine*. University of Białystok.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018). *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica*. www.msp.gob.ec

Montalvo-González, E., Villagrán, Z., González-Torres, S., Iñiguez-Muñoz, L. E., Isiordia-Espinoza, M. A., Ruvalcaba-Gómez, J. M., Arteaga-Garibay, R. I., Acosta, J. L., González-Silva, N., & Anaya-Esparza, L. M. (2022). Physiological Effects and Human Health Benefits of Hibiscus sabdariffa: A Review of Clinical Trials. *Pharmaceuticals*, 15(4). <https://doi.org/10.3390/ph15040464>

Moreno, A., Manrique-Silva, E., & Virós, A. (2019). Histologic Features Associated With an Invasive Component in Lentigo Maligna Lesions. *JAMA Dermatology*, 782–788.

Morlighem, J. É. R. L., & Radis-Baptista, G. (2019). The place for enzymes and biologically active peptides from marine organisms for application in industrial and pharmaceutical biotechnology. *Current Protein and Peptide Science*, 20(4), 334–355. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180926121722>

Motawea, M. M., Faheem, A. M., Zaki, M. E. S., Ismail, M. S., El-khier, N. T. A., & Nada, A. M. (2025). Interleukin 6 Promoter Region Polymorphism in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Study in One Egyptian Centre. *International Journal of Immunogenetics*, 52(5), 256–261. <https://doi.org/10.1111/iji.70004>

Nara, H., & Watanabe, R. (2021). Anti-inflammatory effect of muscle-derived interleukin-6 and its involvement in lipid metabolism. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22189889>

National Kidney Foundation. (2023). *Kidney Numbers Explained*. <https://www.kidney.org>

Ocejo, B. (2022a). La enfermedad renal se incrementa el 10% anualmente en la población. *Junta de Beneficiencia*.

Orole, O. O., Nevkaa, D. N., Terna, F. C., Olokun, A. L., Lamini, J. N., & Salami, O. M. (2020). Biological Markers as a Novel Approach in Clinical Diagnosis and Management of Diseases. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *10*(3-s), 341–347. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3-s.4105>

Ota, M., Fukushima, H., Kulski, J. K., & Inoko, H. (2007). Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nature Protocols*, *2*(11), 2857–2864. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.407>

Pessela, B. C., Noma Okamoto, D., & Cabral, H. (2023). Editorial: Microbial proteases: Biochemical studies, immobilization and biotechnological application. *Frontiers in Microbiology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1126989>

Pillajo Sánchez, B. L., Guacho Guacho, J. S., & Moya Guerrero, I. R. (2021). Chronic kidney disease. Literature review The local experience in an Ecuador city. *Revista Colombiana de Nefrología*, *8*(3). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.3.396>

Ponce, R., Orellana, M., Orozco, N., & Ocampos, J. (2025). Parámetros bioquímicos y enfermedad renal en pacientes con diabetes e hipertensión: Revisión sistemática 2020 – 2025. *UNESUM - Ciencias. Revista Científica Multidisciplinaria*, *9*(3), 293–303. <https://doi.org/10.47230/unesum-ciencias.v9.n3.2025.293-303>

Quirós-Caso, C., Carrillo-López, N., Fernández-Martín, J. L., Alonso-Montes, C., & Cannata-Andía, J. B. (2024). Proteómica aplicada al estudio de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, *16*(4), 140–148. <https://doi.org/10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00061>

Quiroz Velásquez, J. D. C., Sánchez Várela, A., Torres Ortega, J. A., García Olivares, J. G., Salazar Bravo, Á., & Hernández Mendoza, J. L. (1977). Revista boliviana de química. *Revista Boliviana de Química*, 34(1), 33–39. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-54602017000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Quiroz Velásquez, J. D. C., Sánchez Várela, A., Torres Ortega, J. A., García Olivares, J. G., Salazar Bravo, Á., & Hernández Mendoza, J. L. (2017). Cuantificación por HPLC del Contenido de Timol y Carvacrol en *Lippia Graveolens* HBK s.l., Nativa de Reynosa, Tamaulipas, México. *Revista Boliviana de Química*, 34(1), 33–39. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-54602017000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Raina, K., Kumari, R., Thakur, P., Sharma, R., Singh, R., Thakur, A., Anand, V., Sharma, R., & Chaudhary, A. (2023). Mechanistic role and potential of Ayurvedic herbs as anti-aging therapies. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 38(3), 211–226. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2023-0024>

Rajendran, P., Chen, Ya Fang, Chen, Yu Feng, Chung, L. C., Tamilselvi, S., Shen, C. Y., Day, C. H., Chen, R. J., Viswanadha, V. P., Kuo, W. W., & Huang, C. Y. (2018). The multifaceted link between inflammation and human diseases. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 233, Issue 9, pp. 6458–6471). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.26479>

Ray, A. (2016). Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MOJ Immunology*, 4(2). <https://doi.org/10.15406/moji.2016.04.00121>

Razón y Palabra. (n.d.). Retrieved www.razonypalabra.org.mx

Rentería-Martínez, M. E., Guerra-Camacho, M. Á., Ochoa-Meza, A., Moreno-Salazar, Sergio Franciso, Meza-Moller, A. D. C., Guzmán-Ortiz, J. M., Rentería-Martínez,

M. E., Guerra-Camacho, M. Á., Ochoa-Meza, A., Moreno-Salazar, Sergio Francisco, Meza-Moller, A. del C., & Guzmán-Ortíz, J. M. (2018). Descripción y comparación entre morfotipos de *Fusarium brachygibbosum*, *F. falciforme* y *F. oxysporum* patogénicos en sandía cultivada en Sonora, México. *Revista Mexicana de Fitopatología, Mexican Journal of Phytopathology*, 37(1), 16–34. <https://doi.org/10.18781/R.MEX.FIT.1808-1>

Resende, L. D., Barros, L. A. T. do R., Pavesi, L., Sendyk, W. R., Kim, Y. J., & Pallos, D. (2024). Identification of the Interleukin-6 Polymorphism (-174) in the Saliva of Hemodialysis Patients. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 36(6), 327–332. <https://doi.org/10.9734/jammr/2024/v36i65475>

Ricart Torres, E., Roldán Ramos, M. A., & Santamaría Meseguer, V. (2024). Chronic kidney disease and cardiovascular mortality. An ignored risk factor. *Medicina Clinica Practica*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/J.MCPSP.2024.100435>

Richards, D. A., & Zimmerman, T. W. (2024). Hibiscus sabdariffa use in the U.S. Virgin Islands beverage industry. In *Acta Horticulturae* (Issue 1387). <https://doi.org/10.17660/ACTAHORTIC.2024.1387.45>

Rispoli, R. M., Popolo, A., de Fabrizio, V., d'Emmanuele di Villa Bianca, R., Autore, G., Dalli, J., & Marzocco, S. (2025). Targeting Inflammatory Imbalance in Chronic Kidney Disease: Focus on Anti-Inflammatory and Resolution Mediators. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26073072>

Rocha, S., Valente, M. J., Coimbra, S., Catarino, C., Rocha-Pereira, P., Oliveira, J. G., Madureira, J., Fernandes, J. C., do Sameiro-Faria, M., Miranda, V., Belo, L., Santos-Silva, A., & Bronze-da-Rocha, E. (2021). Interleukin 6 (rs1800795) and pentraxin 3 (rs2305619) polymorphisms-association with inflammation and all-cause mortality in end-

stage-renal disease patients on dialysis. *Scientific Reports*, 11(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-94075-x>

Rosas-Valdez, F. U., Aguirre-Vázquez, A. F., & Agudelo-Botero, M. (2024). Quantification of the burden of chronic kidney disease in Latin America: an invisible epidemic. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 48. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.41>

Rose-John, S. (2020). Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26058.1>

Rossano Gutiérrez, K. A., Martínez Montiel, N., Anaya Ruiz, M., Gaspariano Cholula, M. P., Martínez Contreras, Rebeca Débora, Rossano Gutiérrez, K. A., Martínez Montiel, N., Anaya Ruiz, M., Gaspariano Cholula, M. P., & Martínez Contreras, Rebeca D. (2021). Reprogramación del splicing alternativo de genes asociados a cáncer de mama. *EPISTEMUS*, 15(30), 75–82. <https://doi.org/10.36790/epistemus.v15i30.186>

Shaheen, S., Galanakis, C. M., & Farag, M. A. (2023). Carica papaya biowaste valorization: Biorefinery advances and extraction optimization. *Food Reviews International*, 39(7), 4745–4760. <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2057527>

Shouket, H. A., Ameen, I., Tursunov, O., Kholikova, K., Pirimov, O., Kurbonov, N., Ibragimov, I., & Mukimov, B. (2020). Study on industrial applications of papain: A succinct review. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 614(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/614/1/012171>

Silva-Galicia, A., Larsen, J., Álvarez-Espino, R., & Ceccon, E. (2023). Agroecological and agroforestry strategies to improve organic hibiscus productivity in an Indigenous non-governmental organization from Mexico. *Renewable Agriculture and Food Systems*, 38. <https://doi.org/10.1017/S1742170522000369>

Soon, W. W., Hariharan, M., & Snyder, M. P. (2013). High-throughput sequencing for biology and medicine. In *Molecular Systems Biology* (Vol. 9). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1038/msb.2012.61>

spp, F. (n.d.). *DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD VEGETAL DIRECCIÓN DEL CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA FITOSANITARIA FICHA TÉCNICA DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD VEGETAL DIRECCIÓN DEL CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA FITOSANITARIA CONTENIDO.*

Stenvinkel, P., Chertow, G. M., Devarajan, P., Levin, A., Andreoli, S. P., Bangalore, S., & Warady, B. A. (2021). Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2. In *Kidney International Reports* (Vol. 6, Issue 7, pp. 1775–1787). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.023>

Sun, G., He, C., & Wang, J. (2024). Editorial: New progress in cancer biomarkers and therapy. In *Frontiers in Molecular Biosciences* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1388872>

Swapna, M., & Sameh W, B. (2023). Epidemiology Of Study Design. *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470342/>

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

Tarjani, A. (2020). An Overview of Genetic, Proteomic and Metabolomic Biomarkers in Breast Cancer. In *Current Advances in Breast Cancer Research: A Molecular Approach* (pp. 61–103). BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS eBooks .

Tenny, S., Kerndt, C. C., & Hoffman, M. R. (2023). Case Control Studies. *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK448143/>

Thuy, N. M., Tram, N. B., Cuong, D. G., Duy, H. K., An, L. T., Tien, V. Q., Giau, T. N., & Tai, N. V. (2023). Evaluation of functional characteristics of roselle seed and its use as a partial replacement of wheat flour in soft bread making. *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, *11*(2), 238–243. <https://doi.org/10.7324/JABB.2023.110226>

Torres, I., Sippy, R., Bardosh, K. L., Bhargava, R., Lotto-Batista, M., Bideaux, A. E., Garcia-Trabanino, R., Goldsmith, A., Narsipur, S. S., & Stewart-Ibarra, A. M. (2021). *Chronic Kidney Disease in Ecuador: An Epidemiological and Health System Analysis of an Emerging Public Health Crisis*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.19.21252087>

Torres, M. (2024). “*PROTOCOLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA*.” www.hgdz.gob.ec

Trevisol, T. C., Henriques, R. O., Cesca, K., Souza, A. J. A., & Furigo, A. (2022). In vitro effect on the proteolytic activity of papain with proteins of the skin as substrate. *International Journal of Cosmetic Science*, *44*(5), 542–554. <https://doi.org/10.1111/ics.12805>

Trevisol, T. C., Henriques, R. O., Souza, A. J. A., & Furigo, A. (2022). An overview of the use of proteolytic enzymes as exfoliating agents. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *21*(8), 3300–3307. <https://doi.org/10.1111/jocd.14673>

Tripathi, L., Ntui, V. O., & Tripathi, J. N. (2022). Control of Bacterial Diseases of Banana Using CRISPR/Cas-Based Gene Editing. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(7), 3619. <https://doi.org/10.3390/ijms23073619>

Valenzuela-Quintero, G., Ortega-Nieblas, M. M., Burboa-Zazueta, M. G., Gutiérrez-Millán, L. E., López-Córdova, J. P., Rentería-Martínez, M. E., Jiménez-León, J., Curlango-Rivera, G., Guerrero-Ruíz, J. C., Valenzuela-Quintero, G., Ortega-Nieblas, M. M., Burboa-Zazueta, M. G., Gutiérrez-Millán, L. E., López-Córdova, J. P., Rentería-Martínez, M. E., Jiménez-León, J., Curlango-Rivera, G., & Guerrero-Ruíz, J. C. (2023).

Actividad antifúngica del aceite esencial y extracto acuoso del orégano *Lippia palmeri* W. sobre *Fusarium oxysporum* y *Thanatephorus* sp. *Biotecnia*, 25(2), 153–158. <https://doi.org/10.18633/biotecnia.v25i2.1903>

Vasconez-Gonzalez, J., Noboa-Lasso, M. de L., Izquierdo-Condoy, J. S., & Ortiz-Prado, E. (2025). Collapse of dialysis services and preventable mortality in Ecuador: a national crisis in chronic kidney disease care with global implication. In *Renal Failure* (Vol. 47, Issue 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2561787>

Vassalotti, J. A., Centor, R., Turner, B. J., Greer, R. C., Choi, M., & Sequist, T. D. (2016). Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. In *American Journal of Medicine* (Vol. 129, Issue 2, pp. 153-162.e7). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>

Venkatesan, K., Venkatesan, S., & Manivannan, N. (2024). Antibacterial Activity of *Hibiscus sabdariffa* (Rosella) Using Methanolic Extract. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 2), S1191–S1194. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_527_23

Wu, T.-L., Zhang, B.-Q., Luo, X.-F., Li, A.-P., Zhang, S.-Y., An, J.-X., Zhang, Z.-J., & Liu, Y.-Q. (2023). Antifungal efficacy of sixty essential oils and mechanism of oregano essential oil against *Rhizoctonia solani*. *Industrial Crops and Products*, 191. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115975>

Yaashikaa, P. R., Devi, M. K., & Kumar, P. S. (2022). Advances in the application of immobilized enzyme for the remediation of hazardous pollutant: A review. *Chemosphere*, 299. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134390>

Yang, W., Kang, X., Yang, Q., Lin, Y., & Fang, M. (2013). *Review on the development of genotyping methods for assessing farm animal diversity*. <http://www.jasbsci.com/content/4/1/2>

Yeh, T. H., Tu, K. C., Wang, H. Y., & Chen, J. Y. (2024). From Acute to Chronic: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms of the Progression from Acute Kidney Injury to Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25031755>

Anexos

Anexo A. Consentimiento informado



INFORMACIÓN PARA LOS INDIVIDUOS PARTICIPANTES

Considerando:

Que, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, adoptada por la Conferencia General de la UNESCO, en su artículo 6 respecto al consentimiento, preceptúa: "1. Toda intervención médica preventiva, diagnóstica y terapéutica solo habrá de llevarse a cabo previo consentimiento libre e informado de la persona interesada, basado en la información adecuada. Cuando proceda, el consentimiento debería ser expreso y la persona interesada podrá revocarlo en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.

El Laboratorio Clínico del HOSNAG junto con la Universidad Politécnica Salesiana van a llevar a cabo el proyecto de investigación titulado: "Determinación de la asociación del polimorfismo rs1800795 (-174G/C) del gen *IL-6* con enfermedades renales crónicas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real".

Para realizar la investigación señalada, se contará con dos grupos de participantes: uno de pacientes sanos y otro de pacientes con enfermedad renal crónica.

Su participación en el proyecto consiste en donar una muestra de sangre de 5mL. Esta muestra se le extraerá de la vena de la región anterior del antebrazo, previa desinfección del área de la piel, por una persona capacitada en este procedimiento, las mismas que serán recolectadas bajo estrictas condiciones de asepsia, ajustadas a las normas ISO 15189:2022. Dicha participación es voluntaria, por lo que no recibirán ninguna compensación económica, sin embargo, su contribución será valiosa para el desarrollo de futuras estrategias de salud pública o privada.

Este proyecto tiene como propósito el contribuir al avance del conocimiento científico. La muestra sanguínea a donar, así como la información que suministre al equipo de investigadores será utilizada para determinar: si existen factores de riesgo de desarrollar enfermedades renales crónicas. Las muestras serán almacenadas y custodiadas por la Dra. Brenda López en los laboratorios de la Universidad Politécnica Salesiana, para ser utilizadas en futuras investigaciones que permitan conocer más acerca de las enfermedades crónicas no transmitibles, tales como enfermedades cardiovasculares.

Para el caso de registros y bases de datos, se garantizará la autenticidad y protección de la información, los mismos que se deberán mantener por un tiempo mínimo de 3 años, ya sea de manera electrónica o papel según la consigna 8.4.1 refiere a creación de registros correspondiente a la norma ISO 15189:2022 vigente hasta la actualidad. Su participación en dicho estudio no implica riesgo ni inconveniente alguno adicional para su salud. Usted puede retirarse del proyecto en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa.

Los resultados obtenidos en el presente estudio solamente serán usados con fines académicos y se le informarán a los doctores involucrados oportunamente para su adquisición de conocimiento en su formación como profesional. El equipo de investigadores garantiza la confidencialidad relacionada tanto con su identidad como la de cualquier información relativa a su persona a la que tengan acceso por concepto de su participación en el proyecto antes mencionado.

Anexo B. Consentimiento informado segundo parte



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ CC: _____
de nacionalidad: _____, estado civil: _____, domiciliado
en: _____
siendo mayor de 18 años en uso pleno de mis facultades mentales y sin coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que se realizará, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado/a de manera objetiva, clara y sencilla los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: "Determinación de la asociación del polimorfismo rs1800795 (-174G/C) del gen *IL-6* con enfermedades renales crónicas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real", coordinado por la Dra. Brenda López y el Dr. Edgar Gualoto de la Universidad Politécnica Salesiana y el Hospital Naval Guayaquil de la Armada del Ecuador.
2. Tener conocimiento claro que el objetivo fundamental del trabajo es evaluar el polimorfismo del gen *IL-6* y determinar indicadores de laboratorio que permitan predecir el riesgo a la enfermedad.
3. Mi participación en el proyecto consistirá en la donación de 5mL de sangre, la cual se tomará de una vena del antebrazo por personal especializado.
4. El sobrante y parte de las células de la muestra donada, será guardado en los laboratorios de la Universidad Politécnica Salesiana y utilizado en futuros estudios relacionados, y solamente con fines académicos y no comerciales.
5. Que se garantiza total confidencialidad relacionada tanto con mi identidad como de cualquier información relativa a mi persona.
6. Los resultados obtenidos en este estudio serán utilizados para fines académicos y que las evaluaciones realizadas no tendrán ningún costo económico.
7. Cualquier duda que yo tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por el parte de investigadores del proyecto y/o médico.
8. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir, algún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos originados en este proyecto.

Anexo C. Consentimiento informado tercera parte



DECLARACIÓN DE VOLUNTARIO:

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria acuerdo:

- A. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en las muestras de sangre que acepto donar a los fines indicados anteriormente.
- B. Reservarme el derecho de revocar esta autorización, así como mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del Voluntario: _____

Nombres y Apellidos: _____

C.C: _____

Firma del Testigo: _____

Nombres y Apellidos: _____

C.C: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado. Certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Firma del Investigador: _____

Nombres y Apellidos: _____

C.C: _____

Lugar y Fecha: _____

Anexo D. Ficha de recolección de datos

PROYECTO DE IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) DEL GEN IL-6 Y EL ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA CON ENFERMEDADES CRONICAS NO TRANSMISIBLES					
FICHA DE REGISTRO DE PACIENTES					
Nombre:			Cedula:		
Sexo:	Masculino		Edad:		
	Femenino		Estado civil:	Soltero/a	
	Otro			Casado/a	
				Viudo/a	
Grupo etnico:	Blanco				
	Mestizo		Ciudad de residencia:		
	Indigena		Telefono/ Celular:		
	Negro		Correo electronico:		
	Afroecuatoriano				
	Montubio		Fecha de registro		
	Otro		Fecha toma de muestra:		
INFORMACION CLÍNICA					
Diagnostico:					
Estadio de la enfermedad:					
Antecedentes familiares:	SI		Prescripción de diálisis:	SI	
	NO			NO	
Presencia de alguna comorbilidad:					