

Artículo de Revisión / Review Article

Daño genético y estrés oxidativo en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2: una revisión de alcance

Genetic damage and oxidative stress in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a scoping review

***Deidamia Franco de Diana¹, Roberto Diana², Aldo Calzolari²**

¹Universidad Católica de Asunción, Laboratorio de Genética Toxicológica. Asunción, Paraguay

²Instituto de Educación Científica. Paraná, Argentina

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus de tipo 2 es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) en Paraguay. Esta revisión de alcance analiza la relación entre el daño al ADN y el tratamiento de hemodiálisis en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, una población con alta prevalencia y riesgo de complicaciones asociadas, para sintetizar la evidencia científica sobre el nivel de daño genotóxico en pacientes diabéticos con ERC sometidos a hemodiálisis. Metodología: Se seleccionaron 12 estudios publicados desde 2010, que utilizaron principalmente el ensayo del cometa para medir daño al ADN, complementado en algunos casos con otros bioensayos para evaluar daño oxidativo y biomarcadores inflamatorios. Se hicieron búsquedas en Google Académico con palabras clave y análisis manual apoyado por herramientas de inteligencia artificial para extracción de datos. Resultados: Hubo un daño genético significativamente mayor en pacientes con ERC en hemodiálisis comparados con controles sanos, aunque con resultados contradictorios respecto al impacto directo de la hemodiálisis sobre el daño al ADN. Factores de duración, frecuencia y modalidad de la diálisis, así como la capacidad individual de reparación del ADN, influyen en el nivel de daño detectado. Algunas modalidades como la hemodiafiltración y la diálisis peritoneal mostraron potencial para reducir el daño genotóxico. Conclusión: El daño genético parece ser una característica inherente a la ERC, con la hemodiálisis posiblemente amplificando este efecto bajo ciertas condiciones. Se destaca la necesidad de investigaciones adicionales para clarificar estas relaciones y optimizar estrategias clínicas que mitiguen el daño al ADN en estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, ensayo del cometa; daño genético.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD) in Paraguay, a public health issue that significantly affects patients' quality of life. This scoping review examines the relationship between DNA damage and hemodialysis treatment in patients with CKD and type 2 diabetes, a population with high prevalence and risk of associated complications. The primary objective was to synthesize the scientific evidence on the level of genotoxic damage in diabetic patients with CKD undergoing hemodialysis. Methodology: Twelve studies published since 2010 were selected, primarily using the comet assay to measure DNA damage, supplemented in some cases by other bioassays to assess oxidative damage and inflammatory biomarkers. The methodology included searches in Google Scholar with specific keywords, selection based on rigorous inclusion criteria, and manual analysis supported by artificial intelligence tools for data extraction. Results: The results show significantly higher genetic damage in CKD patients on hemodialysis compared to healthy controls, though with conflicting findings regarding the direct impact of hemodialysis on DNA damage. Factors such as duration, frequency, and modality of dialysis, as well as individual DNA repair capacity, influence the level of damage detected. Certain modalities, such as hemodiafiltration and peritoneal dialysis, showed potential to reduce genotoxic damage. Conclusion: Genetic damage appears to be an inherent feature of CKD, with hemodialysis possibly amplifying this effect under certain conditions. The need for further research to clarify these relationships and optimize clinical strategies to mitigate DNA damage in this vulnerable population is emphasized.

Keywords: Chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, comet assay, genetic damage.

***Autor correspondiente** Deidamia Franco de Diana. Email: deidamia_franco@uc.edu.py

Fecha de recepción: 01 de setiembre 2025. **Fecha de aceptación:** 01 de noviembre 2025

Editora responsable: Carolina Acosta. Universidad Católica de Asunción. Paraguay



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología de alta prevalencia y creciente preocupación a nivel global, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2, una de las principales comorbilidades asociadas con la progresión de esta enfermedad. A medida que la enfermedad renal avanza, los pacientes, requieren de hemodiálisis, un tratamiento sustitutivo de la función renal que, aunque necesario para la supervivencia de los pacientes, está asociado con diversos efectos adversos, entre ellos el estrés oxidativo que está asociado a la vez al daño genético o efecto genotóxico⁽¹⁾. En este contexto, esta condición es una preocupación creciente, ya que puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades como el cáncer y otros trastornos relacionados⁽²⁾.

Diversos estudios han evaluado los efectos de la hemodiálisis sobre el ADN de los pacientes, y han señalado la posible relación entre el tratamiento y el daño genético, especialmente a través de la generación de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la relación entre la hemodiálisis y el daño al ADN en pacientes diabéticos con ERC aún no está completamente clara ya que algunos autores no han encontrado diferencias significativas entre pacientes en prediálisis y en hemodiálisis^(3,4) o entre controles y en pacientes hemodializados⁽⁵⁾, en contraposición de otros autores que sí han encontrado mayor daño en pacientes hemodializados^(1,6,7). Este vacío de conocimiento es especialmente relevante dado que la hemodiálisis podría contribuir al aumento del daño en el ADN, debido a su impacto en la función celular y en la respuesta del sistema antioxidante.

Esta revisión de alcance o *scoping review* tiene como objetivo sintetizar la literatura existente actualizada para responder a la pregunta central: ¿Existe relación entre el nivel de daño en el ADN o genotoxicidad y el tratamiento de hemodiálisis en pacientes diabéticos con ERC. Se analizaron un total de 12 artículos que abordan esta problemática, con el fin de identificar patrones, metodologías comunes y vacíos en la investigación actual. A través de este análisis, se busca proporcionar una visión global sobre el estado del conocimiento en este campo, resaltar las implicaciones clínicas de los hallazgos y sugerir posibles direcciones para futuras investigaciones.

Eremina & Durnev⁽⁸⁾ realizaron una revisión similar, con inclusión de artículos en inglés y ruso, en tanto que en este trabajo se revisó la literatura en inglés y español desde 2012.

METODOLOGÍA

Estándares

Se siguieron las recomendaciones de las guías PRISMA para revisiones de alcance^(9,10,11,12).

Criterios de inclusión

Artículos que incluyeran pacientes:

- en hemodiálisis con enfermedad renal crónica
- diabetes de tipo 2
- daño genético
- población mayor de 50 años
- desde el año 2010 en adelante

Palabras clave, algoritmos y proceso de selección

En base a la pregunta diseñada se trabajó con las palabras clave: test del cometa, hemodialísis genotóxica, pacientes hemodializados, diabetes, daño renal y crónica. La búsqueda fue realizada en Google Académico con cambio del orden y combinaciones de los factores y diversos operadores, en castellano e inglés. Una representación más exhaustiva del procedimiento de selección de los artículos se encuentra en la Figura 1. En la fase final, se examinaron 12 artículos en profundidad e interpretaron los resultados de forma analítica.

Análisis de la información

La información se analizó en forma manual, mediante análisis de los artículos uno por uno. Para la construcción de las Tablas se apeló a extracción de datos mediante Inteligencia Artificial Generativa (ChatGPT 4.0). Luego de esto se realizó análisis, interpretación y redacción de forma manual, tareas que permitieron asumir responsabilidad por la información.

En Tablas y Figuras, los 12 artículos incluidos en la revisión se mencionan solo con el nombre del primer autor/a y año.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las búsquedas realizadas mediante diversas combinaciones de palabras y algoritmos se resumen en la Figura 1. De los 5.407 documentos hallados en diversas búsquedas, se seleccionaron por título un total de 71, que en sucesivas revisiones dejaron un total de 12 artículos que cumplieran con todos los criterios de inclusión y que fueron objeto de esta revisión.

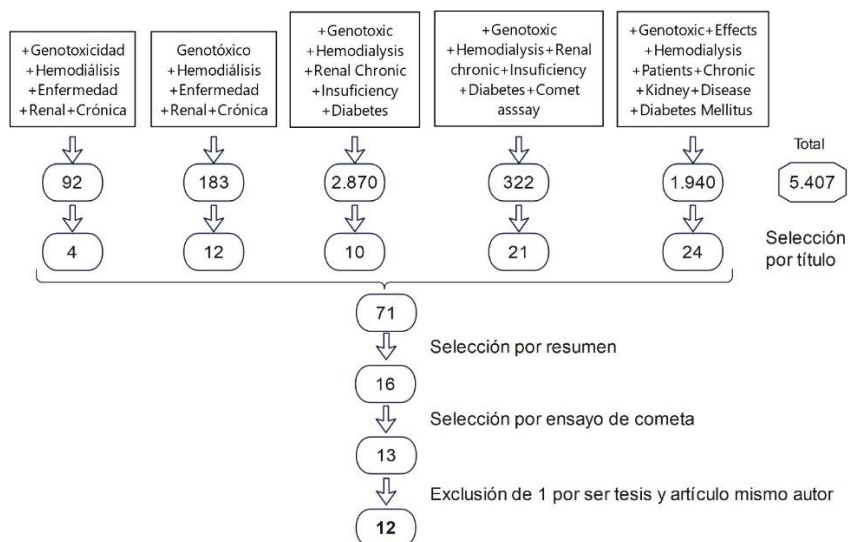


Figura 1. Esquema de resultados de las búsquedas realizadas y del proceso de selección.

Se realizó una clasificación de los 12 artículos seleccionados a partir de las palabras y algoritmos señalados en Metodología. La Tabla 1 muestra los datos de los artículos analizados, que corresponden a 8 países. Solo uno se encontraba en idioma español.

Tabla 1. Listado de artículos utilizados en la revisión.

| Primer autor/a /País | Año | Título | Revista |
|--|------|--|--|
| Coimbra, Portugal ⁽¹³⁾ | 2018 | DNA Damage in End-Stage Renal Disease Patients. Assessment by In Vitro Comet Assay and by Cell-Free DNA Quantification | <i>In/Tech</i> https://doi.org/10.5772/intechopen.71319 |
| Corredor, España ⁽³⁾ | 2015 | Genomic damage as a biomarker of chronic kidney disease status. | <i>Environmental and molecular mutagenesis</i> , 56(3), 301-312. |
| Corredor, España ⁽⁴⁾ | 2016 | Levels of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients undergoing standard hemodialysis vs on-line hemodiafiltration: A comet assay investigation. | <i>Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis</i> , 808, 1-7. |
| Ersson, Suecia ⁽¹⁴⁾ | 2013 | The effects of hemodialysis treatment on the level of DNA strand breaks and oxidative DNA lesions measured by the comet assay. | <i>Hemodialysis International</i> , 17(3), 366-373. |
| Franco de Diana, Paraguay ⁽⁶⁾ | 2022 | Ensayo del cometa como bioindicador de inestabilidad genómica en pacientes diabéticos hemodializados. | <i>Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)</i> , 55(1), 27-38. |
| Gandhi, India ⁽¹⁵⁾ | 2018 | Genotoxic damage in end-stage renal disease. | <i>Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis</i> , 836, 71-77. |
| Mamur, Turquía ⁽⁵⁾ | 2016 | DNA damage in hemodialysis patients with chronic kidney disease; a test of the role of diabetes mellitus; a comet assay investigation. | <i>Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis</i> , 800, 22-27. |
| Passos-Palazzo, Brasil ⁽¹⁶⁾ | 2012 | Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. | <i>Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia</i> , 34, 31-35. |
| Rangel-López, México ⁽¹⁷⁾ | 2013 | Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. | <i>Mutagenesis</i> , 28(2), 219-225. |
| Stoyanova, España ⁽¹⁸⁾ | 2014 | Base excision repair capacity in chronic renal failure patients on hemodialysis: effect of time on treatment, folate status and association with DNA damage. | <i>Mutagenesis</i> , 29(4), 257-265. |
| Tung, India ⁽¹⁾ | 2024 | Baseline and oxidatively damaged DNA in end-stage renal disease patients on varied hemodialysis regimens: A comet assay assessment. | <i>Molecular and Cellular Biochemistry</i> , 479(2), 199-211. |
| Yüzbaşıoğlu, Turquía ⁽⁷⁾ | 2024 | Biomonitoring of Oxidative-Stress-Related Genotoxic Damage in Patients with End-Stage Renal Disease. | <i>Toxics</i> , 12, 69. |

Se destaca la presencia de 3 estudios latinoamericanos y 3 españoles, así como la ausencia de artículos de Estados Unidos y otros países centrales. No obstante, esta ausencia también fue detectada por otra revisión reciente⁽⁸⁾.

Una de las observaciones relevantes que surge de este análisis es el amplio consenso de la técnica del cometa como indicador preciso del daño del ADN. En efecto, los artículos que abordan el tema trabajan con la técnica del cometa y solo fue necesario eliminar unos pocos artículos que no la empleaban (Figura 1). Una revisión reciente de Collins et al.⁽¹⁹⁾, en la revista *Nature* da cuenta de la

vigencia de la misma para estimar el daño de ADN, tanto en pacientes que se encuentran en hemodiálisis como para otras patologías.

La Tabla 2 muestra los datos de Objetivos primarios y Metodología empleada en cada uno de los artículos seleccionados. Todos comparten el interés por evaluar el daño genotóxico en pacientes con ERC/ERT en tratamiento de hemodiálisis o no, usando el ensayo del cometa.

Las principales diferencias se encuentran en los objetivos específicos, y por lo tanto en la metodología. Estudios como el de Rangel-López⁽¹⁷⁾ y Passos-Palazzo⁽¹⁶⁾ combinan el ensayo del cometa con el ensayo de micronúcleos (CBMN) o con el test de aberraciones cromosómicas⁽¹⁵⁾. Otras diferencias radican en las características de las poblaciones estudiadas o en el tiempo o tipo de tratamiento evaluados. Algunos estudios buscan asociaciones entre daño genómico y condiciones clínicas^(3,13), mientras que otros se centran en evaluar efectos de tratamientos de hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal^(4,15). Stoyanova⁽¹⁸⁾ incluye la evaluación de la capacidad de reparación del ADN, diferenciándose de los demás artículos.

Algunos trabajos incluyen la comparación de pacientes con ERC con controles sanos^(1,7), mientras que otros se limitan a pacientes con ERC en prediálisis y en hemodiálisis^(6,14); cuatro estudios se centraron en pacientes con diabetes de tipo 2^(4,5,6,16).

La mayoría de los estudios son transversales, mientras que solo tres son longitudinales^(4,6,14) (Figura 2 y Tabla 2). Otros estudios amplían su alcance a biomarcadores específicos de inflamación^(13,17) o al efecto de antioxidantes⁽⁷⁾.

Tabla 2. Objetivos y resumen metodológico de los artículos analizados que emplean el ensayo del cometa para medir daño al ADN.

| Referencia | Objetivo | Metodología y bioensayos |
|--------------------------------------|---|--|
| Coimbra, 2018 ⁽¹³⁾ | Analizar el grado de daño genómico en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a terapia de hemodiálisis. Comprender relación entre daño genómico, inflamación y riesgo de mortalidad. | Daño del ADN visualizado por la longitud de la cola del cometa. Cuantificación de ADN Libre de Células por fluorescencia por Datos de PCR. |
| Corredor, 2015 ⁽³⁾ | Confirmar la asociación entre la enfermedad renal crónica (ERC) y el daño genómico, midiendo la rotura del ADN y el daño oxidativo en un grupo grande de pacientes con ERC. | El ensayo incluyó la adición de la enzima formamidopirimidina ADN glicosilasa (FPG) para detectar bases de ADN oxidadas. Se analizaron las muestras utilizando microscopía de fluorescencia y software de análisis de imagen para cuantificar el daño. |
| Corredor, 2016 ⁽⁴⁾ | Estudiar el daño genómico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y evaluar el efecto de suplementos antioxidantes y cambios en la terapia de diálisis sobre este daño. | Estudio longitudinal para evaluación impacto de hemodiálisis. Suplementación con mosto (jugo de uva sin fermentar). Cambio de hemodiálisis a hemodiafiltración en línea. |
| Ersson, 2013 ⁽¹⁴⁾ | Investigar los niveles de daño en el ADN en pacientes de hemodiálisis y cómo la sesión de diálisis afecta este daño. | Ensayo cometa para medir rupturas en el ADN y lesiones oxidativas antes y después de la hemodiálisis. |
| Franco de Diana, 2022 ⁽⁶⁾ | Determinar el daño basal en la molécula de ADN de pacientes diabéticos hemodializados, a través del ensayo del Cometa | Estudio longitudinal prospectivo. Ensayo del cometa. Tratamiento con la enzima ECO III para daño oxidativo. |

| | | |
|---|---|--|
| Gandhi, 2018 ⁽¹⁵⁾ | El objetivo principal del estudio fue investigar el daño genotóxico (daño en el ADN y cromosomas) en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que están sometidos a diferentes regímenes de diálisis. | Ensayo del cometa. Enfoque de caso-control. Daño cromosómico en células bucales mediante el ensayo de citoquinesis del micronúcleo (BMCyt). |
| Mamur, 2016 ⁽⁵⁾ | Evaluar el daño primario en el ADN de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis, considerando la influencia de la diabetes mellitus. | Ensayo del cometa (electroforesis en gel de célula única) para medir el daño al ADN en linfocitos humanos. Incluyó marcadores bioquímicos y factores demográficos. |
| Passos-Palazzo, 2012 ⁽¹⁶⁾ | Ensayo del cometa para evaluar la inestabilidad genómica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en hemodiálisis mediante la comparación de resultados del ensayo del cometa y el ensayo de micronúcleos bloqueado por citocalasina B (CBMN). | Técnica del cometa para medir daño en el ADN y ensayo CBMN para evaluar la frecuencia de micronúcleos, puentes nucleoplásmicos y yemas nucleares. |
| Rangel-López, 2013 ⁽¹⁷⁾ | Investigar el daño genético y su relación con marcadores de estrés oxidativo e inflamación en pacientes con ERC. | Ensayo del cometa, ensayo de micronúcleo bloqueado por citocinesis, medición de MDA, AGEs, 8-OHdG y otros marcadores. |
| Stoyanova et al., 2014 ⁽¹⁸⁾ | Determinar si las diferencias observadas en los niveles de daño en el ADN en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) se deben a diferencias en su capacidad de reparación del ADN. | Ensayo del cometa. Análisis de capacidad de reparación por excisión de bases. |
| Tung, 2024 ⁽¹⁾ | Investigar el daño en el ADN (basal y oxidativo) en pacientes con enfermedad renal crónica (en diálisis y aquellos que aún no han iniciado la diálisis) y compararlo con controles sanos. | Ensayo de comet estándar y modificado (SCGE) en leucocitos de sangre periférica. Se utilizaron las enzimas Endo III y Fpg para evaluar el daño oxidativo en el ADN. |
| Yüzbaşıoğlu et al., 2024 ⁽⁷⁾ | evaluar los cambios en los parámetros de genotoxicidad y estrés oxidativo en pacientes con ERT, tanto sometidos como no sometidos a hemodiálisis, y compararlos con controles sanos. | Ensayo cometa para determinar el daño al ADN en linfocitos periféricos. ELISA para medir parámetros de estrés oxidativo (SOD, CAT, GPx, MDA, 8-OHdG) en muestras de plasma. ICP-MS para determinar los niveles de metales pesados (Al, As, Cd, Pb y Hg). |

El análisis de los objetivos y las metodologías permitió separar a estos 12 artículos en 4 categorías: aquellos con otros estudios además del cometa, aquellos longitudinales, aquellos que miden daño oxidativo y uno con un estudio estándar (Figura 2). Algunos artículos se encuentran repetidos porque entran en más de una categoría.

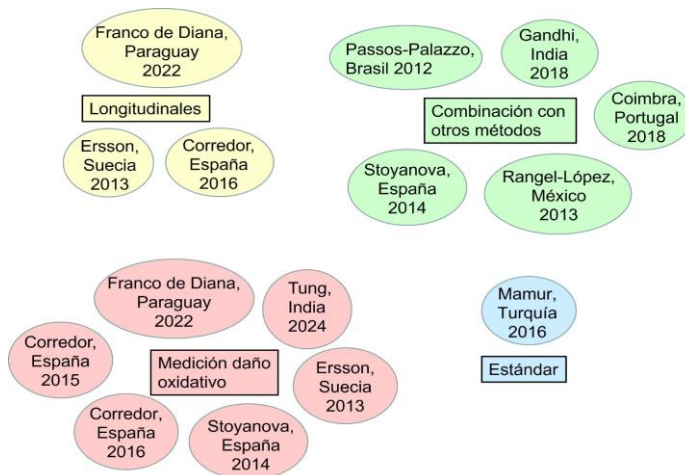


Figura 2. Esquema de categorías de artículos empleados en la revisión.

Seis artículos reportan haber realizado la evaluación del daño oxidativo utilizando enzimas para evaluar bases púricas o pirimídicas oxidadas^(1,3,4,6,14,18) y realizaron además el test de Elisa para determinar parámetros de estrés oxidativo, algo novedoso que no mencionan otros artículos (Tabla 2). El estudio de Stoyanova⁽¹⁸⁾, si bien menciona estudios de daño oxidativo, éstos aparentemente se encuentran incompletos.

Dentro de los estudios incorporados a la revisión, cinco artículos mencionan la realización de otros bioensayos además del cometa para evaluar daño genotóxico; de los cuales tres emplearon ensayo de Micronúcleos en células de sangre periférica cultivadas (CBMN) o Cytokinesis-Block Micronucleus Assay o ensayo de Biomonitorización de Micronúcleos en Células Bucales (Buccal Micronucleus Cytome Assay en inglés) o BMCyT^(15,16,17). Estos dos últimos bioensayos permiten detectar daño clastogénico y citotóxico^(20,21).

La Tabla 3 muestra datos demográficos de pacientes y controles de cada uno de los artículos. Algunos trabajan solo con 22 pacientes, en tanto que otros superan los 200 pacientes. El rango de edad oscila en los pacientes controles entre 40 a 68 años y en los enfermos renales crónicos no dializados o en predialisis entre 56 a 68 años en los estudios transversales y 58 a 77 en los longitudinales, el rango etario para los pacientes hemodializados es de 56 a 68 años en los estudios transversales. En la misma tabla se evidencia la preponderancia de pacientes de sexo masculino en las poblaciones de estudio.

Tabla 3. Datos demográficos de pacientes y controles de cada uno de los artículos.

| Referencia | Controles | | | Predializados | | | Dializados | | |
|--|-----------|-------------|----------------------------|---------------|-------------|----------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------------|
| | n | Varones (%) | X edad ± DS [rango] (años) | n | Varones (%) | X edad ± DS [rango] (años) | n | Varones (%) | X edad ± DS [rango] (años) |
| Coimbra, 2018 ⁽¹³⁾ | 15 | 13,3 | 52 [40–55] | -- | -- | -- | 39 | 61,5 | 68 [58–77] |
| Corredor Mancilla, 2015 ⁽³⁾ | 187 | 51,3 | 48 ± 15 | 206 | 66,5 | 55,7 ± 1,2 | 209 | 52,6 | 56 ± 10 |
| Corredor Mancilla, 2016 ⁽⁴⁾ | -- | -- | -- | 49 | 69,4 | 61,1 ± 3,1 | Longitudinal (mismos pacientes) | | |
| Ersson, 2013 ⁽¹⁴⁾ | 10 | 40,0 | 59,4 | 31 | 64,5 | 68,7 | Longitudinal (mismos pacientes) | | |
| Franco de Diana, 2022 ⁽⁶⁾ | 40 | 37,5 | 62,6 ± 6,1 | 40 | 77,5 | 65,3 ± 3,9 | Longitudinal (mismos pacientes) | | |
| Gandhi, 2018 ⁽¹⁵⁾ | 39 | -- | -- | -- | -- | -- | 33 | ND | ND |
| Mamur, 2016 ⁽⁵⁾ | 26 | 63,0 | 40 | -- | -- | -- | 60 | 71,7 | 57 |
| Passos-Palazzo, 2012 ⁽¹⁶⁾ | 22 | -- | -- | -- | -- | -- | 22 | ND | ND |
| Rangel-López, 2013 ⁽¹⁷⁾ | 61 | 41,3 | 37 ± 9,0 | 23 | 47,8 | 49 ± 18,0 | 35 | 42,9 | 47 ± 17 |
| Stoyanova, 2014 ⁽¹⁸⁾ | 21* | -- | -- | -- | -- | -- | 106 | 62,3 | 61,2 ± 1,5 |
| Tung, 2024 ⁽¹⁾ | 210 | 66,7 | 47,7 | -- | -- | -- | 200 | 68,5 50,5 | 50,5ND50 |
| Yüzbaşıoğlu, 2024 ⁽⁷⁾ | 41 | 51,2 | 61,7 ± 18, [33-87] | 31 | 45,2 | 67,6 ± 17,7 [37-87] | 43 | 62,8 | 59,4 ± 16,9 [32-83] |

(X) Promedio; (DS) Desvío Estándar; (--) Dato no provisto por sus autores/as o no tenían este grupo de pacientes; (*) De los 106 pacientes, toma 10 de bajo daño y 11 de alto daño del ADN para hacer las comparaciones con la población.

En la Tabla 4 se resumen los hallazgos de daño basal y oxidativo al ADN de los artículos analizados y el tiempo medio de diálisis en años. Entre los diversos artículos, el tiempo medio de diálisis osciló entre 4 meses y ocho años, con una preponderancia de 3 años en diálisis. Los 3 estudios longitudinales^(3,6,14) midieron el daño del ADN a los 2 años, 3 años y seis meses, con una frecuencia de diálisis de tres veces por semana. Solo tres autores de los 12 artículos no encontraron diferencias significativas en el nivel de daño en el ADN basal ni en el oxidativo entre los predializados y los hemodializados (Tabla 4). Sin embargo, todos encontraron diferencias altamente significativas en el daño basal al comparar los pacientes con ERC y los controles, como así también aquellos que analizaron el daño oxidativo.

Aunque hay consenso en que la HD puede aumentar el daño en el material genético, los resultados sobre su contribución directa al daño genómico son contradictorios. Por ejemplo, en el trabajo de Corredor Mancilla⁽³⁾ no encontraron diferencias significativas entre los pacientes en prediálisis y los que estaban en diálisis, sugiriendo que el estado urémico previo a la diálisis puede tener un impacto significativo en el daño genético. Estos resultados podrían estar relacionados al escaso número de pacientes en cada grupo o a que eran personas diferentes, probablemente con estilos de vida diferente, tratamiento de la enfermedad diferente o con una capacidad diferente de reparación del ADN. Por su parte, en otro trabajo tampoco encontraron diferencias claras entre los controles y los que se encontraban en HD⁽⁵⁾, pero compararon controles sin diabetes mellitus versus pacientes con ERC con diabetes mellitus en tratamiento de hemodiálisis. Por el contrario, los 9 artículos restantes coinciden en que existe

un nivel de daño significativamente alto en el material genético de pacientes con enfermedad renal crónica, hemodializados comparado con los controles. Tres trabajos^(1,6,7) encontraron además diferencias significativas al comparar el nivel de daño oxidativo de controles, pacientes en prediálisis y los que estaban en hemodiálisis.

Tabla 4. Datos de % daño del ADN estimado mediante la técnica del cometa de pacientes controles, predializados o dializados de los artículos analizados.

| | % Daño ADN | | | Signif. estad. (Sí/No) | Tiempo medio diálisis [rango] (años) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| | Controles | Predializ. | Dializados | | |
| Coimbra, 2018 ⁽¹³⁾ | 16,8 | -- | 24,2 | Sí | 5 [3-7] |
| Corredor Mancilla, 2015 ⁽³⁾ | 7,7 ± 0,4 11,0 ± 1,1* | 22,8 ± 0,8 8,3 ± 0,5* | 21,2 ± 0,8 13,5 ± 1,5* | No | ≥ 2 años*** |
| Corredor Mancilla, 2016 ⁽⁴⁾ | -- | 13,3 ± 1,7 9,7 ± 2,2* | 13,5 ± 2,0 15,8 ± 2,9* | No Sí | 2,3 2,3 |
| Ersson, 2013 ⁽¹⁴⁾ | 5,8 3,4* | -- -- | 13,6 7,9* | Sí Sí | 3,5 3,5 |
| Franco de Diana, 2022 ⁽⁶⁾ | 25,4 ± 10,3 12,4 ± 11,8* | 59,7 ± 17,3 16,1 ± 12,9* | 39,9 ± 12,1 21,4 ± 17,6* | Sí Sí | 0,5 0,5 |
| Gandhi, 2018 ⁽¹⁵⁾ | 5,5 ± 0,5 | -- | 26,9 ± 0,3 17,9 ± 2,1* | Sí Sí | 0,25 - 5,0 0,25 - 6,25 |
| Mamur, 2016 ⁽⁵⁾ | 11,6 ± 3,2 | -- | 13,4 ± 5,5 | No | 4,0[0,5-13,5] |
| Passos-Palazzo, 2012 ⁽¹⁶⁾ | 7,4 ± 7,4 | -- | 12,4 ± 8,0 | Sí | 2,1 ± 2,1 |
| Rangel-López, 2013 ⁽¹⁷⁾ | 11,2 ± 1,1 | 15,6 ± 7,1 | 12,5 ± 3,2 | Sí** | -- |
| Stoyanova, 2014 ⁽¹⁸⁾ | -- | 12,0 ± 1,4 ND* | 28,7 ± 1,3 ND* | Sí | 3,3 ± 0,4 |
| Tung, 2024 ⁽³⁾ | 40,9 ± 0,6 2,6 ± 2,8* | -- | 46,2 ± 8,3 9,31 ± 6,6* | Sí Sí | 1,3 ± 0,1 1,3 ± 0,1 |
| Yüzbasoglu, 2024 ⁽⁷⁾ | 2,3 ± 1,4 | 4,4 ± 3,1 | 7,1 ± 3,6 | Sí | 8,2 ± 3,7 [2 - 16] |

(*) Daño oxidativo; (**) No hubo diferencia estadística entre control y predializado; (***) para el 63,2% de pacientes.; (ND) Declaran que realizan medición de daño oxidativo pero no se encuentran los datos.

En cuanto al tiempo de la hemodiálisis, tres trabajos muestran una correlación entre el tiempo prolongado en HD y mayores niveles de daño en el ADN^(3,15,18).

Los datos de tiempo en hemodiálisis y % de daño al ADN se graficaron (Figura 3) y se observó que los 2 estudios que se realizaron con menor tiempo en hemodiálisis^(1,6), con tiempos de 6 meses y 15 meses respectivamente, con una frecuencia de tres veces por semana, mostraron mucho más daño al ADN que los otros 10 artículos. Este es un hallazgo interesante, de difícil explicación.

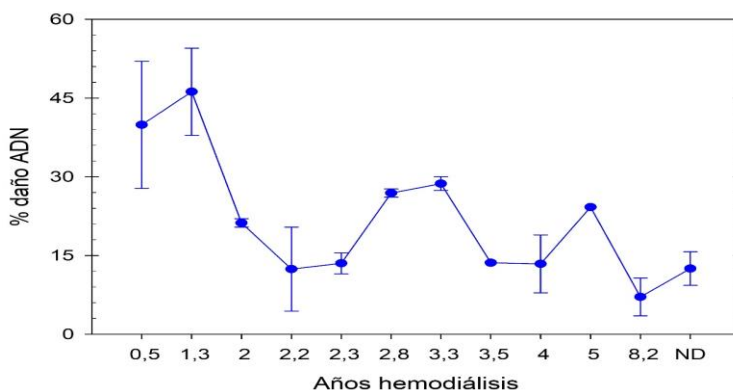


Figura 3. Nivel de daño al ADN estimado por la técnica del cometa en pacientes hemodializados en los 12 artículos analizados, de acuerdo a los años en hemodiálisis. Las barras de error del dato de 2,8 años ($\pm 0,3$) se aumentaron a $\pm 0,8$ para permitir su visualización.

Ambos artículos de 0,5 y 1,3 años tenían 100% de diálisis 3 veces por semana y 75% 2-3 veces por semana, respectivamente, en tanto que la mayoría de los otros artículos eran de 1 o 2 diálisis semanales y esto podría ser una explicación. Se informó que pacientes sometidos a diálisis dos veces por semana tenían niveles significativamente más altos de daño en el ADN en comparación con los pacientes sin diálisis y aquellos con un régimen de una vez por semana^(1,15). Este hallazgo sugiere que una exposición más frecuente al procedimiento de hemodiálisis podría exacerbar el daño al ADN.

No se pueden descartar otras razones y, en este sentido, algunos estudios empleando otros bioindicadores de daño, como el test de Micronúcleos, sugieren que la hemodiálisis, si bien inicialmente puede contribuir al daño del ADN, en última instancia podría reducirlo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Se ha propuesto que la hemodiálisis podría actuar como un factor de mejora, reduciendo el daño al ADN causado por la acumulación de toxinas urémicas⁽²²⁾. Hay mucho debate acerca del daño -o no- que produce la hemodiálisis sobre el ADN.

En un trabajo⁽⁴⁾ destacan la efectividad de la hemodiafiltración *on line* (HDF-OL) para reducir ligeramente el daño genómico, un punto que no es abordado por ningún otro artículo. Según Maduell, Rodríguez-Espinosa y Broseta⁽²³⁾ es una técnica que reduce los riesgos de contaminación y es mucho más beneficiosa clínica y tecnológicamente más avanzada y por lo tanto más efectiva. Solo uno de los trabajos analizados en esta revisión⁽¹⁷⁾ reportó que el nivel de daño disminuye significativamente en pacientes en la diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal ofrece mayor flexibilidad, lo que puede beneficiar a los pacientes en términos de calidad de vida y manejo desde el hogar.

En el trabajo de Gandhi⁽¹⁵⁾ midieron el daño del material genético en pacientes con enfermedad renal crónica hemodializados, con otros bioensayos complementarios al ensayo del cometa. Detectaron un aumento de micronúcleos en células bucales mediante el ensayo de micronúcleo (BMCyT) y por lo tanto mayor daño en el ADN. Por otro lado, Coimbra⁽¹³⁾ cuantificó la cantidad de ADN

libre de células (cfDNA) en el plasma. Este método mide la concentración de fragmentos de ADN que circulan en el plasma, lo que es indicativo de muerte celular y daño al ADN. Encontraron niveles altos de cfDNA en pacientes con ERC hemodializados comparados con los controles.

CONCLUSIONES

Estos estudios ofrecen una amplia gama de hallazgos sobre la relación entre la hemodiálisis y el daño del ADN. Si bien algunos estudios muestran que la hemodiálisis puede aumentar inicialmente el daño al ADN, otros indican una posible reducción del daño con el tiempo. Los hallazgos contradictorios subrayan la complejidad de este tema y resaltan la necesidad de realizar más investigaciones. Factores como la modalidad de diálisis, la duración, la frecuencia y las características individuales del paciente, como la capacidad de reparación del ADN, pueden influir en el alcance del daño al ADN.

La comparación entre estos estudios revela una imagen compleja sobre cómo la hemodiálisis afecta el daño genético en pacientes con ERC. Aunque hay consenso sobre que los pacientes dializados presentan un mayor riesgo de daño al ADN, las diferencias en los resultados subrayan la necesidad de considerar factores como el tipo de tratamiento y la duración de la diálisis. Los hallazgos sugieren que el daño genético es una característica inherente a la ERC más que un efecto directo de la hemodiálisis, aunque esta última puede tener un efecto de sinergia y elevarlo bajo ciertas condiciones. Se recomienda realizar estudios adicionales para esclarecer estas relaciones y establecer protocolos más efectivos para mitigar el daño genético en estos pacientes.

Financiamiento: Este trabajo no contó con financiamiento.

Conflictos de interés: Autora y autores manifiestan no tener conflictos de interés.

Contribución autoral

DFdD: Investigación. Búsqueda bibliográfica. Análisis de datos. Redacción manuscrito borrador. Redacción manuscrito final. Aprobación de la versión final.

RD: Análisis de datos. Investigación. Aprobación de la versión final.

A.C.: Idea y concepción. Visualización. Redacción manuscrito final. Aprobación de la versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tung, G.K., Gandhi, G. Baseline and oxidatively damaged DNA in end-stage renal disease patients on varied hemodialysis regimens: a comet assay assessment. *Mol Cell Biochem* 479, 199–211 (2024). doi: 10.1007/s11010-023-04720-4
2. Abudawood M, Tabassum H, Almaarik B, Aljohi A. Interrelationship between oxidative stress, DNA damage and cancer risk in diabetes (Type 2) in Riyadh, KSA. *Saudi J Biol Sci.* 2019;27(1):177-83. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.06.015
3. Corredor Mancilla ZF, Stoyanova E, Rodríguez-Ribera L, Coll E, Silva I, Díaz JM, et al. Genomic damage as a biomarker of chronic kidney disease status. *Environ Mol Mutagen.* 2015; 56(3): 301-12. doi: 10.1002/em.21911
4. Corredor Mancilla ZF, Rodríguez-Ribera L, Silva I, Díaz JM, Ballarín J, Marcos R, et al. Levels of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients undergoing standard hemodialysis vs on-line hemodiafiltration: A comet assay investigation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2016; 808: 1-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.07.008
5. Mamur S, Yuzbasioglu D, Altok K, Unal F, Deger SM. Determination of genotoxic effects in hemodialysis patients with chronic kidney disease and the role of

- diabetes mellitus and other biochemical parameters. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2019; 844: 46–53. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.05.014
6. Franco de Diana D, Segovia Abreu J, Cabrera W, Castiglioni D, López Acosta N, Urdapileta N, et al. Ensayo del cometa como bioindicador de inestabilidad genómica en pacientes diabéticos hemodializados. *An Fac Cienc Méd (Asunción)*. 2022; 55 (1): 27–38. <https://revistascientificas.una.py/index.php/RP/article/view/2490>
7. Yüzbaşıoğlu Y, Hazar M, Aydın Dilsiz S, Yücel C, Bulut M, Cetinkaya S, et al. Biomonitoring of oxidative-stress-related genotoxic damage in patients with end-stage renal disease. *Toxics*. 2024; 12: 69. doi:10.3390/toxics12010069
8. Eremina NV, Durnev AD. Genotoxic biomarkers in patients on hemodialysis. *Ecological Genetics*. 2020; 18(3): 367–89. doi:10.17816/ecogen26281
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
10. Peters MD, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evid Synth*. 2020;18 (10): 2119–26. doi: 10.11124/JBIES-20-00167
11. Verdejo C, Tapia-Benavente L, Schuller-Martínez B, Vergara-Merino L, Vargas-Peirano M, Silva-Dreyer AM. What you need to know about scoping reviews. *Medwave*. 2021; 21 (02): e8144. doi: 10.5867/medwave.2021.02.8144
12. Khalil H, Peters MD, Tricco AC, Pollock D, Alexander L, McInerney P, et al. Conducting high quality scoping reviews-challenges and solutions. *J Clin Epidemiol*. 2021; 130: 156–60. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.009
13. Coimbra S, Santos-Silva A, Costa E, Bronze-da-Rocha E. DNA Damage in End-Stage Renal Disease Patients. Assessment by In Vitro Comet Assay and by Cell-Free DNA Quantification. *InTech*; 2018. doi:10.5772/intechopen.71319
14. Ersson C, Odar-Cederlöf I, Fehrman-Ekholm I, Möller L. The effects of hemodialysis treatment on the level of DNA strand breaks and oxidative DNA lesions measured by the comet assay. *Hemodial Int*. 2013;17(3): 366–373. doi: 10.1111/hdi.12008
15. Gandhi G, Mehta T, Contractor P, Tung G. Genotoxic damage in end-stage renal disease. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018; 836: 71–77. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.08.005
16. Passos-Palazzo R, Bagatini PB, Schefer PB, Andrade FMD, Maluf SW. Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; 34:3 1–35. doi: 10.5581/1516-8484.20120011
17. Rangel-López A, Paniagua-Medina ME, Urbán-Reyes M, Cortés-Arredondo M, Álvarez-Aguilar C, López-Meza J, et al. Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. *Mutagenesis*. 2013; 28 (2): 219–225. doi: 10.1093/mutage/ges075
18. Stoyanova E, Azqueta A, Rodríguez-Ribera L, Coll E, Silva I, Díaz JM, et al. Base excision repair capacity in chronic renal failure patients on hemodialysis: effect of time on treatment, folate status and association with DNA damage. *Mutagenesis*. 2014; 29 (4): 257–265. doi: 10.1093/mutage/geu016
19. Collins A, Möller P, Gajski G, Vodenková S, Abdulwahed A, Anderson D, et al. Measuring DNA modifications with the comet assay: A compendium of protocols. *Nature Protocols*. 2024; 18 (3): 929–989. doi: 10.1038/s41596-022-00754-y
20. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. The cytogenetic assay as a measure of genetic instability induced by genotoxic agents. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2005; 28 (2): 227–236. doi: 10.4321/s1137-66272005000300007
21. Fenech M. The micronucleus assay determination of chromosomal level DNA damage. *Methods Mol Biol*. 2008; 410: 185–216. doi: 10.1007/978-1-59745-548-0_12.
22. Rodríguez-Ribera L, Stoyanova E, Corredor ZF, Silva I, Díaz JM, Ballarín J, et al. Time in hemodialysis modulates the levels of genetic damage in hemodialysis patients. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2014; 55(6): 353–368. doi: 10.1002/em.21849
23. Maduell F, Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodas LM, Gómez M, Arias-Guillén M. Comparison of efficacy and safety of the new generation helixone dialyzers. *Nefrología*. 2024; 44(3): 354–361. doi: 10.1016/j.nefro.2024.04.005