

Isquemia renal, daños glomerulares, intersticiales y tubulares. El riñón, órgano diana de los radicales libres de oxígeno

D. Romero y M. P. Villalba

U. Cardiología. Hospital INSALUD. Calatayud. (Zaragoza).
Médico Residente. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Introducción

El riñón es un órgano diana donde se manifiestan las alteraciones que se pueden producir en el equilibrio oxidación/antioxidación a lo largo de todas las etapas de la vida (desarrollo intrauterino, nacimiento, desarrollo, edad adulta, envejecimiento)¹⁻³. Además de las funciones encargadas de eliminar residuos, realiza funciones de índole neuroendocrina y de regulación del medio interno; hay variadas, complejas y delicadas acciones que el riñón realiza en territorios celulares altamente especializados (ap. yuxtaglomerular, región tubular proximal y distal, etc.). Numerosos medicamentos^{4,5} y metales pesados pueden producir sobre el parénquima renal alteraciones ampliamente descritas y algunas de las cuales tienen relación con los radicales libres y las especies activas del oxígeno. Por otro lado, el riñón es un órgano susceptible de alteraciones vasculares secundarias a aterosclerosis, diabetes, hipertensión arterial, conectivopatías, etc.

Los radicales Libres (RLO) y las especies activas del oxígeno, del mismo modo que el estudio de las enzimas y las sustancias antioxidantes encargadas de eliminarlas, adquieren de modo progresivo un mayor interés en el ámbito de algunas enfermedades que afectan al hombre, en su diagnóstico, en la determinación de sus causas, en el tratamiento y quizá, tal vez en su prevención.

En la tabla I, se citan algunas situaciones relacionadas con la práctica de la nefrología, que tienen relación al menos en parte con los RLO. La tabla II presenta una serie de compuestos antioxidantes no enzimáticos.

La cirugía de los trasplantes hace uso de sustancias antioxidantes para aumentar las garantías del transporte de los órganos y la viabilidad de los mismos cabe recordar el dimetil sulfoxido, la solución de Wisconsin, etc.

Hay abundante información^{6,7} sobre la química y citotoxicidad de los RLO por otra parte; las cuestiones bio-

Tabla I. Entidades médicas en relación con los R.L.O y que involucran al riñón

- 1) Anemias crónicas (favismo, anemia de células falciformes y Fanconi).
- 2) Acidosis tubular.
- 3) Actividad fagocítica.
- 4) Actividad de la xantina-oxidasa.
- 5) Acciones de la primaquina, fenilhidrazina y furosemida.
- 6) Aterosclerosis (inclusive la inducida-acelerada por la hemodiálisis).
- 7) Amiloidosis (inclusive amiloidosis post diálisis).
- 8) Afectación renal de la artritis reumatoide (amiloidosis, GN necrosante, etc.).
- 9) Biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos.
- 10) Cáncer y metástasis.
- 11) Colagenosis y conectivopatías (LES, G. de Wegener, S. de Good-Pasture).
- 12) Daños inducidos por el humo de cigarrillos.
- 13) Daños por contaminantes oxidantes.
- 14) Daños del endotelio tubular renal.
- 15) Daños por endotoxinas.
- 16) Daños por diversos fármacos: nitrofurantoína, daunorrubicina, tetraciclina, doxorubicina, cloranfenicol, mitomicina C, primaquina, cloroquina, metronidazol, acetaminofen.
- 17) Daños uroteliales producidos por el hábito tabáquico.
- 18) Daños por radiaciones ionizantes.
- 19) Diabetes (nefropatía diabética).
- 20) Enfermedad granulomatosa crónica.
- 21) Envejecimiento normal y prematuro.
- 22) Envenenamiento por plomo.
- 23) Funcionamiento de la «natural killer cell activity».
- 24) Glomerulonefritis.
- 25) Hemocromatosis idiopática.
- 26) Hipertensión arterial (nefropatía hipertensiva).
- 27) Inflamación-infección.
- 28) Isquemia renal (fracaso renal agudo).
- 29) Mutaciones (daños en el DNA y alteraciones en la reparación).
- 30) Nefroesclerosis (fibrogénesis).
- 31) Nefrotoxicidad por aminoglucósidos.
- 32) Nefrotoxicidad de agentes antitumorales (cisplatino, etc.).
- 33) Nefrotoxicidad de los metales pesados (Cd, Hg, Pb, etc.).
- 34) Peroxidación lisosomal y peroxidación lipídica.
- 36) Sobrecargas de aluminio (inclusive en la hemodiálisis).
- 37) Sobrecargas de hierro (prevención con agentes quelantes).

Correspondencia: Dr. D.: David Romero Alvira
Avda. Gómez Laguna, 13
50009 - Zaragoza

químicas y algunos de los diversos mecanismos de acción de distintas sustancias antioxidantes pueden ser encontradas por los lectores interesados en las referencias^{8,9}.

RENAK-E

La familia de Dializadores capilares de Cuprophan

KAWASUMI

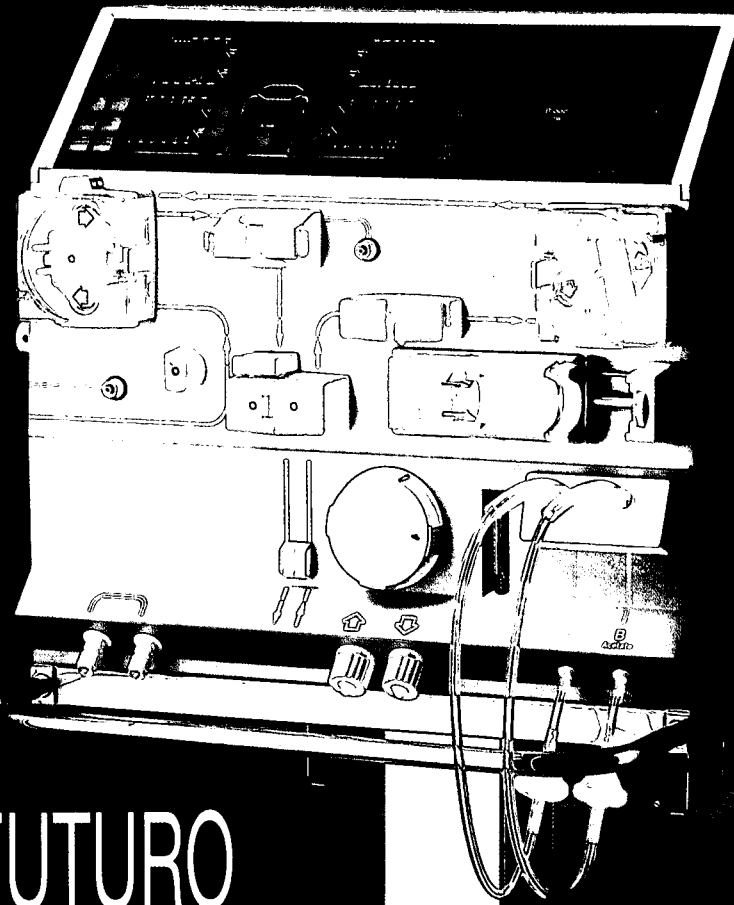


Productos Palex SA

Avda. Diagonal, 618, 4.^a planta
Apartado 1940
Teléfono (93) 201 06 38
Fax (93) 202 20 69
08021 Barcelona



ALTO



EL FUTURO

SU SEGURIDAD



gambro s.a.

PRINCIPE DE VERGARA, 43 - 2ªA
Tel. 575 75 85
28001 MADRID

Marteson y cols.¹⁰ han estudiado el metabolismo de los amionoácidos azufrados en 26 pacientes homocigóticos con cistinuria, que fueron tratados con D-penicilamina, 2 mercapto propionilglicina y N-acetil cisteína, para evaluar los signos de deficiencia de cisteína y se producían: a) disminución de las cantidades de glutatión (GSH) y taurina leucocitarias; b) disminución de las cantidades de cisteína y taurina plasmática. El glutatión sirve como agente antioxidante frente al peróxido de hidrógeno y los lipoperóxidos¹¹ y es un reservorio intracelular de cisteína¹². También se han comunicado alteraciones retinianas en casos de deficiencias prolongadas de los agentes antioxidantes taurina y cisteína¹². (tabla II).

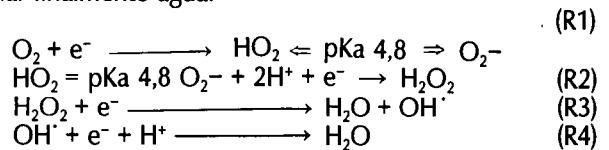
Tabla II. Sustancias antioxidantes no enzimáticas^{8, 9}

La albúmina, el alopurinol, aminoácidos azufrados (cisteína, cisteinilglicina, glutatión) el ác. 5-ASA, el ác. benzoico, el captopril, el ác. fosfórico, el ác. nordihidroxiuairético, la bilirrubina, el butihidroxianisol (BHA) los carotenoides, la coenzima Q o ubiquinonas, el etanol, el 2-5 dimetil furano, el dimetoxietano, la dimetilourea (DMTU), el 5,5 dimetilpirrolin-N-óxido (DMPO) distintos ác. grasos (oleico, lino- leico, linoléico y araquidónico), las glicoproteínas de la mucosa gástrica y bronquial, la glucosa, la haptoglobina-hemopexina, el hidroxitolueno butilado, el manitol, NADH la N-acetil cisteína, el probucol, la prometazina, el SG-75 (2-nicotinamidoetil-nitra- to) (nicorandil), TMMP (2,3,5,6, tetrametil-4-meto- xifenol),	la taurina, el triptófano, la transferrina-lactoferrina, TBHQ el selenio sinérgicamente con la vitamina E, los tocoferoles, ABTS (2,2'-azino bis-(3-etilbenzo- tiazolina-6 sulfonato), el ác. ascórbico, el ác. cafeico, el ác. cítrico, el ác. gálico, el butanol, la ceruloplasmina, la carnitina, la desferrioxamina, el diazabicyclooctano, el dimetil sulfóxido, la fenantrolina, HDC (6 hidroxil-1-4-dimetilcarba- zole), las hidroquinonas, la histidina, la metionina, la N-2 mercaptopropionil glicina, el pentaeritritol, PMHC (pentametilhidroxicroma- no), la salazopirina, el tungsteno, el Trolox C, el Topanol 345, los tioles, tioéteres, etc.
--	--

Numerosas y recientes comunicaciones implican a los RLO en los daños tisulares nefrológicos debidos al estrés oxidativo^{13, 14}. La producción de especies activas del oxígeno en distintas estructuras renales (túbulo proximal, colector papilar y colector cortical)¹⁵ por los neutrófilos^{14, 16}, hacen pensar que los RLO forman parte de la etiopatogenia y desarrollo de lesiones tisulares en numerosas enfermedades glomerulares^{17, 18}.

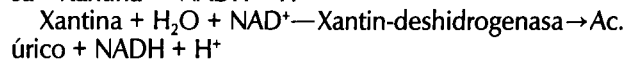
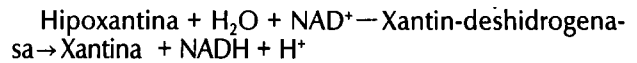
Especies activas del oxígeno y RLO. Fuentes de RLO. Química. Enzimas y sustancias involucradas

En condiciones normales, durante el metabolismo en condiciones aerobias, el oxígeno sufre una reducción tetravalente, por la cual acepta cuatro electrones, para formar finalmente agua.



Este proceso tiene lugar en las mitocondrias, donde el sistema de la citocromo-oxidasa une la producción de ATP a la reducción tetravalente del oxígeno.

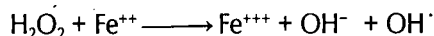
También en condiciones normales el ATP, durante el metabolismo celular, se rompe formando ADP y AMP; todos estos compuestos (fosfatos de alta energía) guardan un equilibrio entre sí. Unas pequeñas cantidades de AMP son desfosforiladas para dar adenosina, la cual puede pasar desde los miocitos a las células endoteliales, donde de un modo irreversible se transforman en hipoxantina¹⁹.



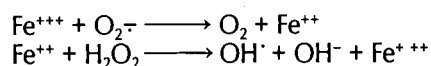
Habitualmente, el oxígeno se encuentra en su forma más estable, la molécula diatómica O₂ con los electrones que forman el enlace antienlazante con el mismo espín, es decir, en lo que se conoce como estado triplete. En esta forma, el oxígeno es sólo moderadamente reactivo, de tal modo que su velocidad de reacción con la mayoría de los compuestos biológicos es, a las temperaturas fisiológicas, inapreciablemente baja.

Sin embargo, en determinadas condiciones, por reacciones puramente químicas, por acción enzimática o por efecto de las radiaciones ionizantes, puede producirse una serie de especies químicas (moléculas o radicales libres altamente reactivas²⁰ capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo, y consecuentemente, llegar a producir daño celular. Los radicales libres son moléculas o fragmentos de moléculas que tienen electrones desapareados en su orbital externo. Un radical libre (RLO) es aquella especie química, cargada o no, que tiene en su estructura al menos un electrón desapareado, simbolizado por el punto situado a la derecha del símbolo. Uno de los procesos más importantes de producción de radical hidroxilo es la reducción del agua oxigenada por ciertos iones metálicos, en especial, por abundante, el ion ferroso (Fe²⁺). La mezcla de peróxido de hidrógeno H₂O₂ y Fe²⁺ se conoce como reactivo de Fenton, quien ya indicó, en 1894, que esta mezcla era capaz de oxidar el ácido málico²¹.

En 1934 Haber y Weiss proponen como mecanismo de reacción la formación de radicales hidroxilo.



Esta reacción también puede tener lugar con otros metales a parte del ion ferroso, aunque en los sistemas biológicos éste parece ser el más importante^{22,23}, aportado por la transferrina^{23,24}, lactoferrina²⁵, hemoglobina²⁶ o ferritina²⁷. El hierro, inicialmente en forma de iones férricos (Fe^{+++}) reaccionaría con el radical peróxido y el ion ferroso formado lo haría entonces con el peróxido de hidrógeno²⁸.



Esta pareja de reacciones es un mecanismo importante de formación de radicales hidroxilo (OH^\cdot) a partir del superóxido, ya que como se ha visto este último se dismuta fácilmente produciendo agua oxigenada, de modo que cualquier reacción que produjera (O_2^-), producirá en última instancia (OH^\cdot), a menos que existiera algún sistema específico de eliminación.

Los RLO son capaces de dañar reversible o irreversiblemente compuestos de todas las clases bioquímicas, incluyendo: ácidos nucleicos, proteínas y aminoácidos libres, lípidos y lipoproteínas, hidratos de carbono y macromoléculas del tejido conectivo. Las moléculas extracelulares son potenciales dianas de las especies activas del oxígeno, por ejemplo el radical superóxido (O_2^-) inhibe la fase de gelación de la síntesis de colágeno.

Los RLO reaccionan con los lípidos plasmáticos para formar factores quimiotácticos que pueden causar como respuesta una infiltración celular inflamatoria²⁹. El ácido hipocloroso, producido por los neutrófilos a través del H_2O_2 y la mieloperoxidasa, potencia la actividad de la elastasa producida por los neutrófilos al inactivar una antiproteínasa plasmática³⁰.

Los RLO, tienen diversos efectos bioquímicos sobre moléculas intra y extracelulares; la reacción del DNA con los RLO produce la escisión y ruptura del DNA, lo cual puede explicar los resultados mitogénicos y citotóxicos de las radiaciones ionizantes. Cuando el DNA es atacado por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), se produce una disminución de la síntesis de ATP, causado por el consumo de NAD por la activación de una enzima reparadora³¹.

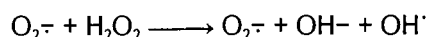
Aproximadamente el 98 % de todo el oxígeno consumido por las células entra en la mitocondria, donde es reducido por la oxidasa terminal, la citocromo oxidasa³². Las especies activas del oxígeno (reducidas) tienen sus correspondientes sistemas enzimáticos intracelulares que las neutralizan.

Entre los antioxidantes enzimáticos tenemos: el sistema de las superóxido dismutasas, las catalasas y la glutatión peroxidasa³³, la glutatión reductasa, la glucosa

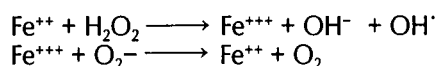
6-fosfatodehidrogenasa y la 6-fosfogluconato dehidrogenasa, a las que nos referiremos más adelante. La representación esquemática, de las especies activadas del oxígeno y las enzimas celulares protectoras a las que nos referimos son³⁴:



La concentración de anión superóxido (O_2^-), es regulada por catálisis y su desproporcionamiento se realiza por las superóxido dismutasas, las deficiencias de selenio, cobre, zinc o manganeso pueden dar una inadecuada actividad de las enzimas antioxidantes (SOD, glutatión peroxidasa y catalasas). Bajo estas condiciones las concentraciones intracelulares del radical superóxido (O_2^-) y del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) pueden elevarse y dañar por oxidación las sensibles macromoléculas intracelulares, tal y como Haber y Weiss³⁵ describieron:



En las células vivas a pH neutro la reacción de Haber-Weiss es muy lenta, si tales sistemas enzimáticos no logran eliminar el radical superóxido (O_2^-) y el H_2O_2 , puede darse la reacción entre ellos por medio del Fe^{++} , produciéndose (OH^\cdot), pero puede recibir el ion ferroso (Fe^{++}) como elemento catalítico y aparecer elevadas concentraciones de ion hidroxilo (OH^\cdot)⁵¹

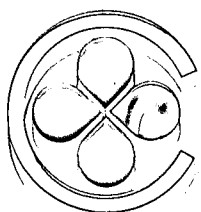


el radical hidroxilo (OH^\cdot), que es capaz de oxidar por ejemplo lípidos⁵¹ e incrementar la producción de nuevos RLO, en la «cascada de peroxidación lipídica». El radical hidroxilo origina rápidamente la formación de metabolitos tóxicos adicionales, descompensando aún más la pérdida del estado de equilibrio entre pro-oxidación y anti-oxidación (estrés oxidativo).

Una atractiva hipótesis de Fridovich en 1974³⁷ indica que para impedir la formación de radical hidroxilo (OH^\cdot), hay tres enzimas, las peroxidasas, las catalasas y las superóxido dismutasas, encargadas de eliminar en distintos compartimientos el radical superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno H_2O_2 .

Prostaglandinas e inflamación tisular

La producción de prostaglandinas está catalizada por un complejo grupo de enzimas unido a la membrana celular; la primera reacción de la biosíntesis da como resultado la aparición de endoperóxidos de prostaglandinas (por medio de la ciclooxigenasa), en una reacción que implica la incorporación de dos moles de oxígeno;



CESPLON®

LA CALIDAD DE VIDA DEL HIPERTENSO



Composición: CESPLON 25. Cada comprimido contiene: Captopril (D.C.I.) 25 mg. Excipiente c.s. CESPLON 50. Cada comprimido contiene: Captopril (D.C.I.) 50 mg. Excipiente c.s. CESPLON 100. Cada comprimido contiene: Captopril (D.C.I.) 100 mg. Excipiente c.s.

Indicaciones: CESPLON está indicado en el tratamiento de la hipertensión. Puede usarse como tratamiento inicial en pacientes con un funcionalismo renal normal. CESPLON es efectivo solo o combinado con las tiazidas, cuyas actividades antihipertensivas son prácticamente aditivas.

Dosis y administración: Dosis inicial: Un comprimido de CESPLON 50 mg al levantarse o dos de 25 mg al día. Después de 1 ó 2 semanas aumentar a 2 comprimidos de CESPLON 50 mg al día si es necesario. De no controlarse la presión, añadir un diurético (por ejemplo, 25 mg de hidroclorotiazida al día, pudiendo incrementarse esta dosis a intervalos de 1 ó 2 semanas). Raramente resultará preciso llegar a mayores dosis de CESPLON no debiéndose sobrepasar los 450 mg diarios.

Posología en pacientes con insuficiencia renal: Se requiere el ajuste de la dosis para evitar acumulaciones. CESPLON es eliminado por diálisis.

Efectos secundarios: CESPLON es bien tolerado y raramente ocasiona efectos secundarios, aunque pueden presentarse los siguientes: Erupciones cutáneas, alteraciones pasajeras del gusto (habitualmente basta la reducción de la dosis para que desaparezcan). Después de las primeras dosis de CESPLON se han observado excepcionalmente crisis de hipotensión en pacientes deplecionados. Preferentemente en nefrópatas se ha registrado un aumento de la proteinuria preexistente o una presentación de la misma, normalizándose por lo general en el transcurso del tratamiento. Mucho más esporádicamente, la utilización de dosis elevadas de CESPLON puede producir en enfermos con insuficiencia renal grave y tratados con inmunosupresores, el desarrollo de neutropenia.

Precauciones: En pacientes con enfermedad renal previa, recomendamos practicar determinaciones de proteinuria (mediante tiras para análisis) antes de empezar el tratamiento y una vez al mes, durante los ocho primeros. Si la proteinuria de 24 horas sobrepasa de 1 g diario, se valorará la relación riesgo/beneficio antes de proseguir el tratamiento; se aconseja también controlar la cifra de leucocitos. En pacientes con enfermedades concomitantes graves y función renal alterada, afecciones del tejido conjuntivo, procesos autoinmunes (particularmente LES), así como cuando se administren otros fármacos susceptibles de alterar la fórmula leucocitaria o la respuesta inmunológica, deberá realizarse recuento y fórmula leucocitaria periódicamente. Ante una neutropenia, se interrumpirá la administración de CESPLON con lo que se normalizará la serie blanca.

Tratamiento de una eventual intoxicación por sobredosificación: Lavado gástrico y terapia sintomática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Captopril. No está establecida todavía la inocuidad en mujeres embarazadas.

Incompatibilidades: No se han observado hasta el presente.

Presentación: Envase de 60 comprimidos de 25 mg. P.V.P. I.V.A. 3.250,— ptas. Envase de 30 comprimidos de 50 mg. P.V.P. I.V.A. 3.237,— ptas. Envase de 15 comprimidos de 100 mg. P.V.P. I.V.A. 3.230,— ptas.



**Laboratorios
Dr. ESTEVE, S.A.**

Avda. Virgen de Montserrat, 221 - 08026 - Barcelona

PREMIOS BAXTER

BAXTER, S.A.

y la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA
convocan los PREMIOS BAXTER S.A. para la ayuda a la
investigación sobre la diálisis peritoneal en la
Insuficiencia Renal Crónica

BASES

1. Se establece un premio de 300.000.- pesetas y otro de 150.000.- pesetas destinadas a premiar los mejores trabajos sobre: Diálisis Peritoneal.
2. Se podrá aspirar a la obtención de estos premios en equipo o individualmente, siempre que el primer firmante esté en posesión de un título superior y que sea miembro de la S.E.N. y cuyo trabajo científico básico se desarrolle en el campo de la Nefrología.
3. Los trabajos deben recoger las aportaciones, investigaciones o experiencias personales de los autores. Todos los trabajos deben ser inéditos y no haber sido presentados ni publicados.
4. Los trabajos clínicos pueden haberse realizado con anterioridad a la convocatoria o durante la vigencia de la misma, siempre que no sean meras recopilaciones bibliográficas.
5. Los trabajos deben redactarse en castellano, y no tendrán más limitaciones de extensión que las que establezcan los propios autores.
6. Los trabajos deberán adaptarse al esquema siguiente:
Sumario; Introducción; Materiales y Métodos; Resultados; Discusión y Conclusiones; Referencias Bibliográficas.
Se incluirán las gráficas, dibujos, esquemas, etc. que los autores consideren oportunos debidamente numerados y en hojas individuales.
7. La fecha límite para la presentación de trabajos será la misma que la fijada para la recepción de los trabajos presentados para el Congreso de Nefrología del correspondiente año.
8. Los trabajos se entregarán o enviarán por correo en sobre cerrado a:
Dos originales completos y 9 copias a:
Baxter, S.A.
Goya, 22 - 3.ª Planta
28001-MADRID
Identificándolos con un lema y en sobre cerrado el nombre de los autores y centro de referencia.
9. La selección de trabajos y la adjudicación será realizado por un jurado nombrado por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nefrología. Como Secretario sin voto, actuará un miembro de Baxter, S.A.
Cualquier premio puede ser declarado desierto.
10. El fallo será irrevocable y se comunicará oficialmente y por escrito al autor o autores correspondiente.
11. La concesión de los premios se hará con ocasión de la Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, para lo cual será necesario que se haya realizado la adjudicación como mínimo con dos semanas de antelación.
12. Los trabajos premiados quedarán bajo la propiedad de BAXTER, S.A. que podrá publicarlos total o parcialmente y darles la difusión que considere oportuno. Por otra parte, el autor o autores podrán hacer uso de los datos utilizados en la redacción del trabajo para ser publicados, haciendo constar que pertenecen al fondo BAXTER, S.A.
13. La participación en la presente convocatoria lleva implícita la aceptación de sus bases.

BAXTER, S.A.
Gremis, 7
46014 - Valencia.
Teléf.: (96) 386 08 00

Baxter

MADRID

BARCELONA

SEVILLA

BILBAO

LAS PALMAS

LA CORUÑA

tal acontecimiento, según señala Flower³⁸, más bien es debido a una reacción *ene*, que a un mecanismo de radicales libres. Algunos productos de la ciclooxigenasa (por ejemplo: hidroperóxidos y malonaldehído) realizan acciones citotóxicas directas. Así como los daños inmunológicos también producen liberación de prostaglandinas.

El metabolismo del ácido araquidónico (AA) y de ácido eicosapentanoico (EPA) tiene una importancia fundamental en el desarrollo y control de los procesos inflamatorios. Los metabolitos oxidativos del ácido araquidónico (AA) son agentes pro-inflamatorios potentes; el metabolismo oxidativo del AA por medio de la lipooxigenasa da como resultado la liberación de leucotrieno B₄ (LTB₄) y ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE), que poseen unas características pro-inflamatorias muy marcadas, entre las que se incluyen el efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos, la degranulación y la producción de radical superóxido (O₂⁻)³⁹.

También se ha observado la disminución de la potencia quimiotáctica con el leucotrieno B₅ (LTB₅) y el ácido 5-hidroxi-eicosapentanoico (5-HEPE), ambos metabolitos del EPA, lo cual aporta la evidencia de que la respuesta inflamatoria puede ser modificada empleando en la dieta el ácido eicosapentanoico (EPA)³⁶. Los metabolitos de la vía de la lipoxigenasa pueden ser los responsables directos de la llegada de los neutrófilos a la piel el LTB₄ puede actuar sobre otros tipos de células que producen otros factores que son asimismo quimiotácticos; es conocido el hecho de que el LTB₄ incrementa la adhesión de los neutrófilos humanos a los cultivos endoteliales bovinos⁴⁰. Los polimorfonucleares, incubados en membranas de diálisis bioincompatibles, presentan una mayor producción del LTB₄⁴¹ se insistirá más adelante en el apartado de la amiloidosis y hemodiálisis.

Los macrófagos pueden ser estimulados por el LTB₄ para liberar interleukina 1 (IL-1) y factor activador de las plaquetas, que asimismo pueden actuar de mediadores de la quimiotaxis de los neutrófilos. La IL-1 incrementa la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales⁴² y estimula la producción del factor activador de las plaquetas en las células endoteliales⁴³.

El riñón puede ser lugar de asentamiento de la aterosclerosis, que es una enfermedad compleja caracterizada por la proliferación de células musculares lisas, depósitos de colesterol e infiltración de células mononucleares.

Recientemente se ha visto que la placa aterosclerótica humana contiene cantidades significativas de linfocitos T y que las células musculares lisas (CML) de dichas placas expresan antígenos de clase II MHC(Ia) tales antígenos no están presentes normalmente en las CML, pero son inducidos por el interferón gamma (producto de secreción de las células T activadas)⁴⁴. La activación local de los linfocitos T en la pared arterial pueden tener una importancia patógena en la aterosclerosis. Joasson y cols. en 1988 han visto que tratamientos con ciclosporina A (potente inhibidor de la activación de células T) reduce

significativamente la proliferación de la íntima arterial después del estrés mecánico⁴⁵. La activación de las células T puede ser de importancia patógena, no sólo porque inducen destrucción citolítica del tejido vascular, sino también porque la secreción de linfoquinas en las células T activadas pueden producir importantes efectos sobre otras células. La presencia de interferón gamma indica que una secreción importante de linfoquinas tiene lugar en la placa aterosclerótica⁴⁴ la secreción de interferón gamma puede ser un mecanismo paracrino por el cual las células T modulan el fenotipo de la CML de la placa, pero además el interferón gamma es un potente activador de macrófagos. Por último las células también producen factor beta del crecimiento y factor necrosante tumoral (linfotóxina); ambas sustancias pueden afectar al fenotipo y la diferenciación de las CML, la homeostasis y las funciones de los macrófagos y plaquetas.

Las mono-oxigenasas que dependen del citocromo P-450 representan la tercera vía por la cual el ácido araquidónico (AA) puede ser metabolizado. En presencia de NADPH y de oxígeno (O₂)⁴⁶, el citocromo P-450 oxida el AA por tres tipos de reacciones: a) oxidación alílica: con formación de ácido mono-hidroxi-eicosatetraenoico (HETE-s); b) epoxidación de olefinas: con formación de 4 ácidos epoxi-eicosanoicos (EET-s) y c) oxidación de la posición w y w-1 de los 20 y 19 HETE-s^{47, 48}.

La mayor concentración de citocromo P-450 se encuentra en el hígado, pero órganos como el riñón también poseen elevadas concentraciones⁴⁹. Algunos de los metabolitos del AA son biológicamente activos:

El 5-6 EET es vasodilatador⁵⁰ e inhibidor del transporte de iones en el túbulo colector. El 11-12-EET, y su metabolito hidrolítico el 11-12 DHT inhiben el transporte de agua. El 11-12 DHT inhibe la ATPasa-Na⁺-K⁺⁵¹. El 19(S)HETE es un estimulador de la APTasa-Na⁺-K⁺⁵² y finalmente el 20 HETE es un potente vasoconstrictor⁵³.

Glomerulonefritis. Bases etiopatogénicas

Hay tres modelos de daños mediados por inmunocomplejos: 1) los daños pulmonares; 2) las vasculitis sistémicas del fenómeno de Arthus y 3) la fase aguda heteróloga de nefritis anti-membrana basal glomerular^{54, 55}.

El glomérulo renal es un lugar donde los leucocitos juegan un papel crítico en el desarrollo de la respuesta inflamatoria; los neutrófilos están implicados en la fase inicial o heteróloga de la nefritis antimembrana basal y en 1984 se han comunicado resultados de experimentación en laboratorio que indican que las especies activas del oxígeno producidas por los neutrófilos tienen una importancia crucial en la iniciación de los daños glomerulares⁵⁴.

Monocitos y macrófagos también han recibido la atención de varios modelos experimentales de glomerulonefritis. El atrapamiento de monocitos desde la circulación general, parece ser el principal efector celular de la inflamación y al menos tempranamente son responsables de

la proliferación celular que se da en el glomérulo⁵⁶. Los macrófagos son el elemento celular más importante en la fagocitosis de inmunocomplejos depositados en el glomérulo.

Una vez establecidas las bases que implicaban a monocitos y macrófagos en diversos tipos de glomerulonefritis experimental^{57,58}, se ha demostrado la participación de las especies activas del oxígeno (producidas en los macrófagos), en un modelo de nefritis acelerada anti-membrana basal autóloga dependiente de los macrófagos³⁴, dando como resultado que el tratamiento de catalasa conjugada con opolietilenglicol suprimía el desarrollo de proteinuria en estos animales. Por esta razón la generación autóctona y sistémica de especies activas del oxígeno adquiere una importancia crucial en el desarrollo de daños celulares y disfunciones renales⁵⁹.

La artritis reumatoide da lugar a un cuadro de amiloidosis renal y puede desarrollar glomerulonefritis (GN) proliferativa leve o GN membranosa que origina lesiones semejantes a las lúpicas.

Fracaso renal agudo

Se conocen numerosos datos recientes sobre la disfunción energética mitocondrial en el fracaso renal agudo⁶⁰. La xantina-dehidrogenasa está presente en el riñón y se transforma en xantina-oxidasa a los treinta minutos de isquemia^{62,63} (ver esquema de hipoxia-reoxigenación, transformación de la forma de la enzima y producción de especies activas del oxígeno). La isquemia renal produce un incremento de los niveles tisulares de hipoxantina de entre diez y 300 veces (tabla I).

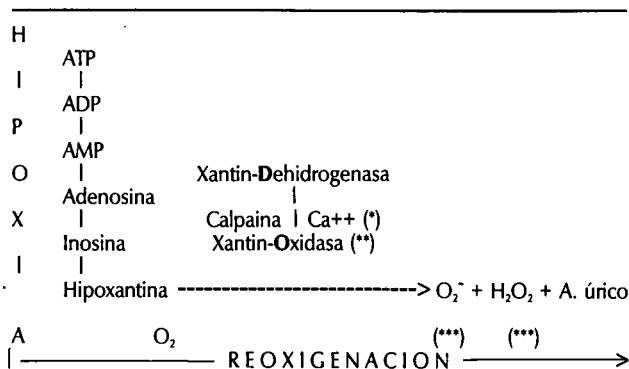
Mientras que los daños iniciales son imputables al radical superóxido (O₂⁻), hay datos que indican que el radical (OH·) que se genera después tiene importancia en la etiopatogenia, ya que sustancias «scavenger-eliminadoras» del radical hidroxilo (OH·), como son la dimetil tiourea (DMTU) y el manitol, empleado como diurético osmótico^{63,64}, reducen la disfunción renal producida por la isquemia^{63,64}.

A la luz del esquema de hipoxia-reoxigenación, la importancia del Ca⁺⁺ se hace patente: 1) los calcio-antagonistas mejoran la respiración mitocondrial y disminuyen la «mineralización cálcica» de las mismas 2) los calcio-antagonistas reducen la necrosis tubular y la obstrucción, y 3) incrementan la filtración glomerular⁶⁵.

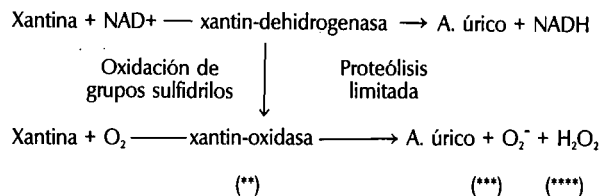
También existe la alternativa de reducir el índice de conversión de la xantina-dehidrogenasa a xantina-oxidasa por medio de la estelazina, que es un inhibidor de la calmodulina.

La insuficiencia renal aguda producida por nefrotoxicidad no se puede diferenciar de las producidas por otras causas etiológicas, con la salvedad de que habitualmente no es de carácter oligúrico^{66,67}. La anatomía patológica presenta alteraciones a nivel arterial, glomerular, intersticial y tubular, con lesiones variables del tipo GN pro-

Esquema I (Roy y McCord) —modificado—.



Relación entre la xantina-dehidrogenasa y la xantina-oxidasa. Transformación del tipo D de la enzima al tipo O.



con la finalidad de evitar la formación de O₂⁻, H₂O₂, OH· etc., podemos emplear diversos productos, incluidos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (tabla II).

- (*) Calcio antagonistas, magnesio.
- (**) Alopurinol (tabla II).
- (***) Superóxido dismutasas. Ceruloplasmina. SG-75 (2-nicotinamidoetil-nitrato) captopril (tabla II).
- (****) Catalasa y glutatión peroxidasa.

liferativa difusa, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, obstrucción tubular y fenómenos vasculíticos⁶⁸. Tales lesiones se producen por acción directa de los tóxicos sobre las células tubulares renales, por isquemia o por activación del sistema inmunológico⁶⁹.

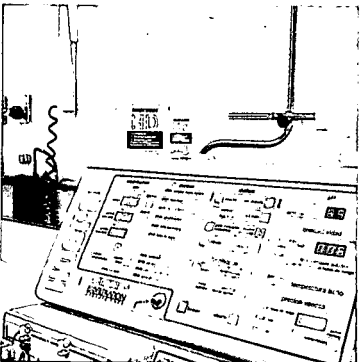
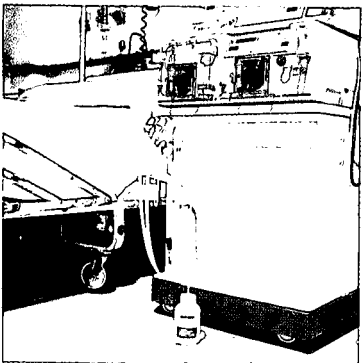
Observaciones realizadas en 1989, por Girardi y cols., indican que los efectos nefrotóxicos del cloruro de mercurio se hacen más patentes cuando hay una depleción renal de glutatión (GSH)⁷⁰; tal deficiencia de GSH incrementa la susceptibilidad para que se produzcan los daños por distintos agentes químicos, radiaciones y RLO⁷¹.

Algunos medicamentos que llevan en su composición grupos sulfidrilos (D-penicilamina, captopril, tiopronina, pirritoxina, 5-tio piridoxina y metimazol) han sido citados como responsables de proteinurias con o sin síndrome nefrótico⁷².

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos fue descrita en los años 60, pero su patogenia ha permanecido más o menos oscura. Sobre la base de estudios en animales, los daños (necrosis tubular) observados en relación a la dosis tenían lugar si previamente había alguna lesión renal^{4,73,74}. Hay datos que indican que la nefrotoxicidad puede incrementarse en situaciones tales como: shock,

Instrunet[®]

HD



- Limpieza • Desincrustación
- Desinfección

En monitores de hemodiálisis.

- **Disuelve** los precipitados de calcio y de magnesio.
- **Dispersa** la materia orgánica.
- **Compatible** con los materiales constitutivos del equipo.

• ACTIVIDAD:

- PSEUDOMONICIDA
- VIRICIDA (Hepatitis B, SIDA)
- BACTERICIDA
- FUNGICIDA
- ESPORICIDA

- ENVASE DE UN SOLO USO

SUSTITUYE A LA LEJIA
AL ACIDO ACETICO Y
AL FORMALDEHIDO



Con la garantía de:



Laboratorios INIBSA S.A.

División Hospitalaria
Loreto, 8 - 08029 Barcelona

EL DESINFECTANTE MAS COMPLETO

AM-Bio

LA BIOCOMPATIBILIDAD
SIN PROBLEMAS DE "BACK FILTRATION"

- Biocompatible
- Altos aclaramientos
- UF moderada, sin riesgo de "back filtration"
- Mínimo nivel de sangre residual
- Esterilización por autoclave (sin residuos de óxido de etileno)



EL COMPROMISO
DE ASAHI CON
LA DIALISIS DEL
FUTURO



IZASA, S.A.
Tecnología y servicio

GRUPO HOSPITAL División NEFROLOGIA

Aragón, 90 08015 (Barcelona). Tel.: (93)* 401 01 01 Fax: (93) 323 03 17 Télex: 51027 - 52687 IZASA-E

IZASA, S. A. es una empresa de CH-WERFEN, grupo totalmente español, líder en los sectores de la salud y la ciencia, con actividades de Investigación, Fabricación y Distribución, y empresas propias en España, Portugal, Argentina, Uruguay, Alemania, Italia, Francia, Grecia, Austria, Estados Unidos y Japón.

Tabla III. Daños renales por agentes y mecanismos relacionados con el estrés oxidativo

Glomerulares
GN inducida por antígenos solubles.
GN por aminoglucósidos (genta-tobra-netilmicina, amikacina).
Tubulares
Toxicidad por cefalosporinas.
Toxicidad por aminoglucósidos con el siguiente rango (amikacina > kanamicina > gentamicina > tobramicina > netilmicina > neomicina).
Toxicidad por compuestos conjugados de cisteína (S-(1,2)diclorovinil, L-cisteína).
Toxicidad por hidrocarburos halogenados cloro trifluoroetileno, hexafluoropropeno, hexabutabieno, tricloroetileno y difluorodichloroetileno.
Toxicidad por cadmio.
Médula renal
Daños por fenacetina Acetaminofen.
Metoxifluorano (anestésico).
2 bromoetilamina hidrobromuro (BEA).
Túbulo contorneado distal
Daños por tetraciclina (demeclociclina).

deshidratación, isquemia renal, uso concomitante de diuréticos y cefalosporinas y en los casos de contaminación por cadmio⁷⁵⁻⁷⁷ (tabla III).

Los datos que conciernen a los agentes tumorales⁷⁸, como es el caso de la doxorubicina Remuzzi y cols.⁷⁹ han comunicado la existencia de un incremento de síntesis glomerular de tromboxano A₂ que pudiera dar lugar a una mayor permeabilidad de la membrana basal y de la mitomicina, que a menudo se asocia al fluoruracilo y a la vincristina el problema consiste en una microangiopatía trombótica⁷⁹, con atrofia tubular y fibroedema intersticial⁷².

Finalmente citar que productos tales como la cloro-zotocina y la estreptozocina (nitrosoureas) producen microaneurismas intraglomerulares y fragmentación de la membrana basal glomerular⁸⁰, sin olvidar que la estreptozocina produce daños en las células beta del páncreas, por un mecanismo en el que los RLO están implicados.

Daños endoteliales vasculares. Bioquímica

Los daños en el endotelio vascular son un hecho característico de la respuesta inflamatoria, en la cual participan los leucocitos polimorfonucleares. Tales polimorfonucleares tienen capacidad de dañar el endotelio vascular por distintos mecanismos.

El daño endotelial depende de la producción de H₂O₂⁸¹ y de su conversión en radical hidroxilo (OH·)^{81, 82}; en tal proceso se produce una disminución intracelular de ATP, un aumento del calcio intracelular, una inactivación de la 3-glicerilaldehido-fosfato dehidrogenasa, una pérdida de NAD y la activación de la poli-ADP-ribosa polimerasa⁸³.

Los polimorfonucleares pueden alterar la integridad de la capa celular endotelial, a través de la destrucción de la matriz extracelular por enzimas proteolíticas⁸⁴. Además hay numerosos datos que indican que los efectos citotóxicos de los polimorfonucleares sobre los endotelios proceden de la acción combinada de los RLO y las proteasas liberadas desde los neutrófilos⁸⁵. La desendotelización, estudiada en vivo, inicia la reacción trombogénica⁸⁶.

Los daños glomerulares presentes en la nefropatía membranosa idiopática están mediados por la formación de complejos C_{5b}-C₉ que atacan la membrana⁸⁷; tales complejos implican a varias moléculas del complemento (C₅-C₆-C₇-C₈-C₉)^{88, 89}. La activación del sistema del complemento y la subsiguiente formación de anafilotoxina C_{3a} y C_{5a}, parecen ser importantes en el shock endotóxico y en el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA)^{90, 91}; el cuadro clínico incluye hipotensión sistémica, hipertensión pulmonar y disminución de plaquetas y leucocitos⁹².

La isquemia renal, es una de las más importantes causas de fracaso renal agudo; después de ocluir durante una hora la arteria renal al efectuar la reperfusión encontramos aumento de la creatinina plasmática, disminución del flujo sanguíneo renal, del aclaramiento de inulina (índice de filtración glomerular) y obstrucción renal tubular. Las bases bioquímicas, según datos recientes, se encuentran en las especies activas del oxígeno (O₂⁻, H₂O₂, OH·); numerosos trabajos indican que el alopurinol mejora la función renal después de la isquemia^{19, 93}.

Los resultados de Paller y cols.¹⁹ indican que la SOD atenúa los daños mediados por el radical superóxido (O₂⁻) sobre el endotelio vascular y sobre las células mesangiales glomerulares. El pre-tratamiento con SOD reduce la peroxidación lipídica (mediada por la producción de malonaldehído) en las mitocondrias de las células renales corticales, lo cual es una evidencia de protección contra estrés oxidativo.

Es un hecho conocido, que la presencia de factor de Von Willebrand (vWF) es un marcador que permite identificar las células endoteliales⁹⁴ en los cuerpos de Weibel-Palade^{95, 96} además; una amplia variedad de fenómenos puede aumentar los niveles circulantes de vWF, como indicador de daño endotelial (radiaciones ionizantes⁹⁷, fallo renal⁹⁸, trombosis cerebral^{99, 100}); tal incremento de vWF, se piensa que contribuye a desarrollar prematuramente arteriosclerosis. El vWF está aumentado en los pacientes diabéticos¹⁰¹ y es sobradamente conocido el hecho de que la aterosclerosis es una de las principales complicaciones de la diabetes insulín-dependiente¹⁰².

Conectivopatías y daños renales

El hierro cataliza la producción de colágeno, causando acúmulos del mismo, como ya describió Prockop en

1971¹⁰³; la protocólágeno prolin-hidroxilasa resulta ser la enzima necesaria para la conversión de precursor-soluble del colágeno en el colágeno «maduro» insoluble. Además, hay una disminución de la colagenólisis por medio de un «bloqueo lisosomal»; normalmente el colágeno presenta un recambio (turn over) producido por la colagenasas celulares y se ha supuesto que una reducción en la liberación de colagenasas podría conducir a la fibrosis¹⁰⁴.

Los mecanismos de la formación y el significado clínico de las lesiones túbulo-intersticiales de la nefritis lúpica, involucra una serie de aspectos¹⁰⁵: presencia de células inflamatorias mononucleares¹⁰⁶; la intensidad de la lesión intersticial es un elemento útil en la predicción de la función renal¹⁰⁷ y la presencia de tales células hace que probablemente los RLO tengan un papel importante en la patogenia.

Amiloidosis y hemodiálisis

Entre las entidades que se han descrito en pacientes sometidos crónicamente a hemodiálisis cabe citar: síndrome del túnel carpiano, dolor en hombros, derrame articular recidivante, lesiones líticas óseas e incluso depósitos multisistémicos de amiloide^{108, 109}. En los tejidos afectados se han encontrado depósitos de material amiloide (que se ha identificado como beta-2-micro-globulina)^{109, 110}.

Valderrábano ha implicado a las reacciones de bioincompatibilidad en la posible causa de amiloidosis secundaria a hemodiálisis¹¹¹. Las reacciones con membranas de diálisis incompatibles daban lugar a leucopenia, activación del complemento y disfunción pulmonar. La causa puede estar en que durante la hemodiálisis se incrementa la formación de peróxidos y O₂⁻¹¹². Los leucocitos en las membranas se activan, produciéndose la secreción de sustancias entre las que cabe citar la elastasa, lactoferrina, mieloperoxidasa y las llamadas proteínas catiónicas de los neutrófilos^{113, 114}. Las proteínas catiónicas provocan la agregación de las plaquetas y de los neutrófilos, todo lo cual se viene a sumar al efecto pro-agregante de la fracción C_{5a}¹¹⁵. La patogenia de la amiloidosis en los enfermos sometidos a hemodiálisis de forma crónica no está todavía al descubierto, pero el hecho de que en la insuficiencia renal terminal se produzca un acúmulo masivo de B 2 M, la presencia de membranas bioincompatibles (las más incompatibles ocasionan mayores cantidades de interleukina-1 y de mediadores leucocitarios¹¹⁶), los depósitos de hierro y aluminio, así como la activación de los leucocitos, la liberación de elastasa, leucotrieno B₄ (LTB₄), etc. y la producción de especies activas del oxígeno, sugieren la posibilidad de que el equilibrio entre pro-oxidación y antioxidación se ha roto, implicando por ello la aparición de esta entidad patógena (amiloidosis y hemodiálisis) que fue descrita por primera vez en 1975, por Warren y Otieno¹¹⁶.

Toxicidad renal por diversas sustancias

Es conocido el hecho de que los aminoglucósidos inducen daños en el túbulo proximal (TP), produciendo cambios en la composición de los fosfolípidos, en la permeabilidad de la membrana, en la activación de la AT-Pasa, en la actividad de la adenilciclasa, en el transporte de cationes y en la fosforilación oxidativa mitocondrial^{117, 118}. Respecto a las cefalosporinas, Kuo y Hook¹¹⁹ han observado una reducción del glutatión renal cortical (GSH) inducido por cefaloridina y que tal deficiencia se correlacionaba con la susceptibilidad a la nefrotoxicidad. Además el descenso del GSH cortical después de administrar cefaloridina, en ratas y conejos, estaba asociado con el aumento de GSSG¹²⁰. También el S-(1, 2, diclorovinil)-2-cisteína (DCVC) produce daños en el túbulo proximal^{117, 118}. El TP puede ser atacado, produciéndose necrosis, por compuestos halogenados insaturados como son el clorotrifluoroetileno, hexafluoropropeno, hexaclorobutadieno, tricloroetileno (TCE) y difluorodichloroetileno^{121, 122}. El cadmio, a través de una exposición crónica, da como resultado una disminución de la función tubular proximal caracterizada por proteinuria (de origen tubular), aminoaciduria, glucosuria y disminución de la absorción tubular renal de fosfato. Morfológicamente se presentan signos degenerativos celulares tubulares y fibrosis intersticial¹²³.

La médula renal, como diana del estrés oxidativo, puede dañarse por el acetaminofén, la fenacetina, el metoxifurano (anestésico) y el hidrobromuro-2-bromoetilamina (BEA)¹²⁴.

El túbulo distal (TD) tiene funciones que incluyen la eliminación de hidrogeniones, reabsorción de agua y bicarbonatos, secreción de amoníaco, reabsorción y secreción de potasio y transporte de cloro, sodio, calcio y magnesio¹²⁵. Es un lugar más resistente a los agentes nefrotóxicos, tal vez debido a un mayor contenido de GSH/gramo de tejido¹²⁶. A este nivel (TD), las tetraciclinas (demeclociclina) producen sus efectos nefrotóxicos y parece ser que causa un bloqueo del receptor de la hormona antidiurética¹²⁷ induciendo diabetes insípida.

Epilogo:

El equilibrio entre pro-oxidación y antioxidación, puede perderse en diversas situaciones. Tal alteración condiciona la aparición de una entidad patológica, dependiendo del órgano diana y de la estructura de dicho órgano afectada. Esta nueva frontera sin duda permitirá prevenir daños que actualmente progresan ineludiblemente, así como mejorar pronósticos y evitar complicaciones y fracasos que ciertas entidades tienen en la actualidad.

Agradecimiento

Los autores deseamos expresar nuestro agradecimiento a nuestro amigo el doctor Rafael Selgas Gutiérrez, por la orientación y la aportación bibliográfica final.

Bibliografía

1. Southorn PA y Povis G: Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 63:390-408, 1988.
2. Bulkey GB: Free radical-mediated reperfusion injury: a selective review. *Br J Cancer* 55(suppl 8):66-73, 1987.
3. Baker GL, Corry RJ y Autor AP: Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion: protective effect of superoxide dismutase. *Ann Surg* 202:628-641, 1985.
4. Walker PD y Shah SV: Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 81:334-341, 1988.
5. Diamond JR, Bovenre JV y Karnovsky MJ: A role for oxygen free radicals in aminoglycoside nephrosis. *Kidney Int* 29:478-483, 1986.
6. Physiology of Oxygen Radicals. Taylor AE, Matalon S y Wardk P (eds.). American Physiological Society. Bethesda Maryland, 1986.
7. Superoxide Dismutase. II. Oberley LW (ed). CRC Press, Inc Boca Raton Florida. p. 1-176, 1982.
8. Villalba Martín M^P: Empleo de un protocolo antioxidante no enzimático en pacientes con insuficiencia coronaria. Parámetros analíticos y electrocardiográficos. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Mayo 1988.
9. Romero Alvira D, Villalba Martín M^P, Mur Villacampa M, Cabeza Lamban F, Guerrero Navarro L y Simal Gil E: Importancia de los antioxidantes en la alimentación humana. *Med Clin (Barc)* 94:69-75, 1990.
10. Martesson J, Dennenberg T, Lindell A y Textorius O: Sulphur amino acids metabolism in cystinuria: A biochemical and clinical study of patients. *Kidney International* 37:143-149, 1990.
11. Tateishi N, Higashi T, Naruse A, Nakashima K, Shiozaki A y Sakamoto V: Rat liver glutathione: possible role as a reservoir of cysteine. *J Nutr* 107:51-60, 1977.
12. Meister A y Anderson ME: Glutathione. *Ann Rev Biochem* 52:711-760, 1983.
13. Kumano K, Nakamura K, Kusakori S, Nambu M y Sakai T: Oxidative stress in maintenance dialysis patients. *Kidney International* 37(Abstr.):306, 1990.
14. Zhou F, Manahan F, Yu A, Rahman K y Fisher TS: Hypertonic dialysis solution depress neutrophil superoxide production. *Kidney International* 37(Abstr.):334, 1990.
15. Rovin BH, Wurtst y Kohan DE: Oxygen free radical production by tubular epithelial cells. *Kidney International* 37(Abstr.):429, 1990.
16. Poelstra K, Baller JFW, Bakker NW y Hardonk MI: Reactive oxygen metabolites (ROM) produced by neutrophils affect glomerular ADP-ase and promote thrombosis in experimental glomerulonephritis. *Kidney International* 37(Abstr.):427, 1990.
17. Oberle GP, Thaiss F y Stahl RAK: Superoxide dismutase (SOD) improves glomerular hemodynamics in model of immune mediated mesangial injury. *Kidney International* 37(Abstr.):425, 1990.
18. Rahman MA, Sauter DA y Emancipator SN: Reactive oxygen species do not cause proteinuria in an in situ model of membranous nephropathy. *Kidney International* 37(Abstr.):428, 1990.
19. Paller MS, Hoidal JR y Ferris TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74:1156-1164, 1984.
20. Korycka-Dahl M y Richardson T: Initiation of oxidative changes in foods. Symposium: oxidative changes in milk. *J Dairy Sci* 63:1181-1208, 1981.
21. Walling Ch: Fenton's Reagent Revisited. *Account of Chemical Research* 8:125-131, 1975.
22. Halliwell B y Gutteridge JMC: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 219:1-14, 1984.
23. AruomaOI y Halliwell B: Superoxide-dependent and ascorbate dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem J* 241:273-278, 1987.
24. Motohashi N y Mori I: Superoxide dependent formation of hydroxyl radical catalyzed by transferrin. *FEBS Lett* 157:197-199, 1983.
25. Ambruso DR y Johnston RB Jr: Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils particulate fractions, and an enzymatic generating system. *J Clin Invest* 67:352-360, 1981.
26. Rachmilewitz EA, Lubin BH y Shohnet SB: Lipid membrane peroxidation in beta-thalassemia major. *Blood* 47:495-505, 1976.
27. Thomas CE, Morehouse LA y Aust SD: Ferritin and superoxide dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 260:3275-3280, 1985.
28. Grisham MB y McCord JM: Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites. En Physiology of Oxygen Radicals. Taylor AE, Matalon S Ward (eds.). Clinical Physiology Series. American Physiological Society Bethesda. Maryland pp. 1-18, 1986.
29. Fantone JC y Ward PA: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 107:397-418, 1982.
30. Ossanna PJ, Test ST, Matheson NR, Regiani S y Weiss SJ: Oxidative regulation of neutrophil elastase-alpha-1-proteinase inhibitor interactions. *J Clin Invest*, 77:1939-1951, 1986.
31. Schraufstatter IU, Hinshaw DB, Hyslop PA, Spragg RG y Cochrane CG: Oxidant injury of cells DNA strand-breaks active polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and lead to depletion of nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clin Invest* 77:1312-1320, 1986.
32. Hess ML y Manson NH: Molecular oxygen: Friend and foe. The role of oxygen free radical system in the calcium paradox: the oxygen paradox, and ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 16:969-985, 1984.
33. Beckman JS y Freeman BA: Antioxidant enzymes as mechanistic probes of oxygen-dependent toxicity. En Physiology of Oxygen Radicals. Taylor AE, Matalon S y Ward PA, (eds). Clinical Physiology Series. American Physiological Society. Maryland p. 35-53, 1986.
34. Johnson KJ: Neutrophil-independent Oxygen Radical-Mediated Tissue Injury. En Physiology of Oxygen Radicals. Taylor AE, Matalon S, Ward PA, (eds). Clinical Physiology Series. American Physiological Society. Bethesda Maryland p. 151-162, 1986.
35. Haber F y Weiss J: The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc R Soc Lond A* 147:332-351, 1934.
36. Willson RL: Hydroxyl radicals and biological damage in vitro: what relevance in vivo? En Oxygen Free Radicals And Tissue Damage. Ciba Foundation Symposium 65 (new Series). *Excerpta Medica*. Amsterdam. Oxford. New York. pp. 19-35, 1979.
37. Fridovich I: Superoxide and evolution. *Horiz Biochem Biophys* 1:1-37, 1974.
38. Flower RJ: Biosynthesis of prostaglandins. En Oxygen Free Radicals and Tissue Damaged. Ciba Foundation Symposium 65 (new series). *Excerpta Medica*. Amsterdam. Oxford. New York. 123-142, 1979.
39. Needleman P, Turk J, Jackschik BA, Morrison AR y Lefkowitz JB: Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem* 55:69-102, 1986.
40. Gimbrone MA, Brock AF y Schafer AI: Leukotriene B₂ stimulates polymorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 74:1552-1555, 1984.
41. Sanchez-Crespo M, Fernandez Galardo S, Nieto ML y Hernando L: Los polimorfonucleares humanos generan leucotrieno B₂ y PAF-acéter en presencia de las membranas de hemodialis. *Nefrología* 7(supl 3):59-64, 1987.
42. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS y Gimbrone MA: Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 76:2003-2011, 1985.
43. Bussolino F, Brevano F, Tetta C, Aglietta M, Matovani A y Dejana E: Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in stimulated cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 77:2027-2033, 1986.
44. Hansson GK, Holm J y Jonasson L: Detection of activated T-Lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 135:169-175, 1989.
45. Joasson L, Holm J y Hansson GK: Cyclosporin inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:2303-2306, 1988.

46. Capdevilla J, Chacos N, Werringer J, Prough R y Estabrook KW: Liver microsomal cytochrome P450 and the oxydative metabolism of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:5362-5366, 1981.
47. Morrison A y Pascoe N: Metabolism of arachidonate through NADPH-dependent oxygenase of renal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7375-7378, 1981.
48. Oliw EH, Guegerich FP y Oates JA: Oxygenation of arachidonic acid by hepatic monooxygenases, isolation and metabolism of four epoxide intermediates. *J Biol Chem* 257:3771-3781, 1982.
49. Bary M, Duenas-Laita H, Mathuna PM y Feely J: Increase in renal cytochrome P-450 ad NADPH cytochrome c reductase activity following drug inhibition of hepatic monooxygenase activity. *Biochem Pharmacol* 36:768-769, 1987.
50. Schlandorff D, Petty E, Oates JA, Jacoby M y Levine SD: Epoxigenase metabolites of arachidonic acid inhibits vasopressive response in toad bladder. *Am J Physiol* 253:F464-F470, 1987.
51. Schwartzman ML, Ferreri NR, Carrol MA, Sobgu-Mize E y McGiff JC: Renal cytochrome P-450 related arachidonate metabolites inhibits $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase. *Nature* 314:620, 1985.
52. Escalante B, Falck JR, Vadagiri P, Sun L y Schwartzman ML: 19(S)-hydroxyecosatetraenoic acid is a potent stimulator of renal $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase. *Biochem Biophys Res Commun* 152:1259-1274, 1988.
53. Escalante B, Sessa WC, Falck JR, Vadagiri P y Schwartzman ML: Vasoreactivity of 20-hydroxyecosatetraenoic acid dependent on metabolism by cyclooxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 248:229-232, 1989.
54. Rehan A, Johnson KJ, Wiggins RC, Kunkel RG y Ward PA: Evidence for the role of oxygen free radicals in acute nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 51:396-403, 1984.
55. Fliegel SEG, Ward PA, Johnson KJ y Till O: Evidence for the role of hydroxyl radical in immune complex induced vaculitis. *Am J Pathol* 115:375-382, 1984.
56. Akikura B, Shigematsu H y Kondo Y: Cellular aspects of rabbit Masugi nephritis. IV. Cell quantification of proliferative glomerulonephritis. *Acta Pathol Jpn* 29:509-522, 1979.
57. Schreiner GF, Cotran RS, Pardo V y Unanue ER: A mononuclear cell component in experimental immunologic glomerulonephritis. *J Exp Med* 147:369-384, 1978.
58. Atkins RC, Hodsworth SR, Glasgow EF y Matthews F: The macrophage in human rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 2:830-832, 1976.
59. Andreoli SP y McAteer JA: Reactive oxygen molecule-mediated injury in endothelial and renal tubular epithelial cells in vitro. *Kidney International* 38:785-794, 1990.
60. Humes HD y Weinberg JM: Cellular energetics in acute renal failure. En *Acute Renal Failure*, BM Brenner y JM Lazarus (eds). Philadelphia, PA Saunders pp. 47-98, 1983.
61. Ballin HM y Meyer MW: Intestinal lymph flow in dogs after endotoxin. *Proc Soc Exp Biol Med* 103:93-95, 1960.
62. Saez JC, Ward PH, Gunther B y Vivaldi E: Superoxide radical involvement in the pathogenesis of burn shock. *Cir Shock* 12:229-239, 1984.
63. Flores JD, Di Bona DR, Beck CH y Leaf A: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 51:118-126, 1972.
64. Hanley MJ y Davidson K: Prior mannitol and furosemide in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 241 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 10):F556-F564, 1981.
65. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Doyban DC y Chirier RW: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before o after renal ischemia. Functional, morphological and mitochondrial studies. *J Clin Invest* 74:1830-1841, 1984.
66. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabon PA y Schrier RW: Non-oliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296:1134-1138, 1977.
67. Frankel MC, Weisstein AM y Stenzel KH: Pronostic patterns in acute renal failure: the New York Hospital 1981-1982. *Clin Exp Dial Apheresis* 7:145-167, 1983.
68. Curtis JR: Diseases of the urinary system. Drug induced renal disorders. I. *Br Med J* 2:242-244, 1977.
69. Adler SG, Cohen AH y Border WA: Hypersensitivity phenomena and the kidney: role of drugs and environmental agents. *Am J Kidney Dis* 2:75-96, 1985.
70. Girardi G, Torres A y Elias M: The implication of renal glutathione levels in mercuric chloride nephrotoxicity. *Toxicology* 58:187-195, 1989.
71. Arrick BA, Nathan CF, Griffith OW y Cohn ZA: Glutathione depletion sensitizes tumor cells to oxidative cytolysis. *J Biol Chem* 257:1231, 1982.
72. Druet Ph y Kleinknecht D: Les néphropathies glomerulaires d'origine toxique. *La Press Médicale* 18(n° 37):1840-1845, 1989.
73. Reiner NE, Bloxham DD y Thompson WL: Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs. *J Antimicrob Chemother* 4(suppl):85-101, 1978.
74. Luft FC, Block R, Sloan RS, Vum MN, Costello R y Maxwell DR: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. *J Infect Dis* 138:541-545, 1978.
75. Wade JC, Smith CR, Petty BG, Lipsky JJ, Conrad G, Ellner J y Lietman PS: Cephalothin plus an aminoglycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside. *Lancet* 2:604-606, 1978.
76. Piscator M: Proteinuria in chronic cadmium poisoning. *Arch Environ Health* 5:55, 1962.
77. Schentag JJ: Specificity of renal tubular damage criteria for aminoglycoside nephrotoxicity in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 23:473-483, 1983.
78. Filastre JP, Viotte G, Morin JP y Moulin B: Néphrotoxicité des agents antitumoraux. En *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. I. Flammarion Med Sciences Paris, pp. 161-200, 1987.
79. Remuzzi G, Imberti L, Tossini M, Morelli C, Carminati C, Cattaneo GM y Bertani T: Increased glomerular thromboxane synthesis as a possible cause of proteinuria in experimental nephrosis. *J Clin Invest* 75:94-101, 1985.
80. Tuttle SE, Sharma HM, Ba WH y Herbert LA: Glomerular basement membrane splitting and microaneurysm formation associated with nitrosourea therapy. *Am J Nephrol* 5:388-394, 1985.
81. Varani J, Fliegel SEG, Till GO, Kunkel RG, Ran US y Ward PA: Pulmonary endothelial cell killing by human neutrophil: Possible involvement of hydroxyl radical. *Lab Invest* 53:656-663, 1985.
82. Gannon DE, Varani J, Phan SH, Ward JH, Kaplan J, Till GO, Simon RH, Ran US y Ward PA: Source of iron in neutrophil-mediated killing of endothelial cells. *Lab Invest* 57:37-44, 1987.
83. Cochrane CG, Schaufstatter IU, Hyslop PA y Jackson JH: Biochemical mechanisms of oxygen toxicity. Oxy-radicals in Molecular Biology and Pathology. New York. Alan R Liss Inc pp. 125-136, 1988.
84. Hralan JM, Schwartz BR, Reidy MA, Schwartz SM, Ochs HD y Harker LA: Activated neutrophils disrupt endothelial monolayer integrity by an oxygen radical-independent mechanism. *Lab Invest* 52:141-150, 1985.
85. Varani J, Gingsburg I, Schuger L, Gibbs DF, Bromberg J, Hohnson KJ, Ryan VS y Ward PA: Endothelial cell killing by neutrophils. Synergistic interaction of oxygen products and proteases. *Am J Pathol* 135(3):435-438, 1989.
86. Hatton MWC, Moar SL y Richardson M: Deendothelization «in vivo» initiates a thrombogenic reaction at the rabbit aorta surface. Correlation of uptake of fibrinogen and antithrombin III with thrombin generation by the exposed subendothelium. *Am J Pathol* 135(3):499-508, 1989.
87. Hinglais N, Kazatchkine MD, Bhakdi S, Appay M, Mandet C, Grossetete J y Bariety J: Immunohistochemical study of the C_{5b-9} complex of complement in human kidneys. *Kidney Int* 30:399-410, 1986.
88. Podack ER: Membrane attack by complement. *Mol Immunol* 21:589-603, 1984.
89. Biesacker G, Katz S y Koffler D: Renal localization of membrane attack complex in systemic lupus erythematosus nephritis. *J Exp Med* 154:1779-1794, 1981.
90. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR y Jacob HS: Association of complement activation and elevated plasma C_{5a} with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1:947-949, 1980.

91. Ducheteau J, Hass M, Schreyen H, Radoux L, Sprangers I, Noel FX, Braun M y Lamy M: Complement activation in patients at risk of developing the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 130:1058-1064, 1984.
92. Brigham DT y Meyrick B: Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 133:913-927, 1986.
93. Ouriel K, Smedira NG y Ricotta JJ: Protection of the kidney after temporary ischemia: free radical scavengers. *J Vasc Surg* 2:49-53, 1985.
94. Jaffe EA, Hoyle L y Nachman RL: Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 71:1906-1909, 1974.
95. Cramer EM, Meyer D, Le Menn R y Breton-Gorius J: Eccentric localization of von Willebrand factor in an internal structure of platelet alpha granule resembling that of Weibel-Palade bodies. *Blood* 66:710-713, 1985.
96. Wagner DD, Olmsted JB y Marder VJ: Immunolocalization of protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol* 95:355-360, 1982.
97. Warhol MJ y Sweet JM: The ultrastructural localization of von Willebrand factor in endothelial cells. *Am J Pathol* 117:310-315, 1984.
98. Sporn LA, Rubin P, Marder JJ y Wagner DD: Irradiation induces release of von Willebrand protein from endothelial cells in culture. *Blood* 64:567-570, 1984.
99. Zheng L: Increased factor VIII related antigen in cerebral thrombosis. *Thromb Res* 32:321-324, 1983.
100. Kahaleh MB, Osborn I y LeRoy EC: Increased factor VIII/von Willebrand factor in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Ann Int Med* 94:482-484, 1981.
101. Pandolfi M, Almer L-O y Holmberg L: Increased von Willebrand-antithaemophilic factor A in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 52:823-828, 1974.
102. United States Department of Health, Education y Welfare: Report of the National Commission on Diabetes to the Congress of United States (DHEW Publication N° (NIH) 76-1022). Vol. 3, Pt 2. Washington DC Government Printing Office, 1976.
103. Prockop JD: Role of iron in the synthesis of collagen in connective tissue. *Fed Proc* 30:984-990, 1971.
104. Hirayama C: Hepatic fibrosis: biochemical considerations. En *The Liver and its diseases*. Schaffner F, Scherlock S y Leevy CM, (eds). Intercontinental Medical. New York. pp. 273-282, 1974.
105. Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB y Cameron J: Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney International* 37:100-109, 1990.
106. Magil AB y Tyler M: Tubulo interstitial disease in lupus nephritis. A morphometric study. *Histopathology* 8:81-87, 1984.
107. Park MH, D'Agati V, Appel GB y Pirani CC: Tubulo interstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function and prognosis. *Nephron* 44:309-319, 1986.
108. Diraimondo CR, Casey T, Diraimondo CV y Stone V: Pathologic fractures associates with idiopathic long-term hemodialysis. *Nephron* 43:22-27, 1986.
109. Flöge J, Granolleras C, Shaldon S y Koch KM: Dialysis associated amyloidosis and B 2 M. *Contr Nephrol* 61:27-38, 1988.
110. Gejyo F, Arakawa M: B 2 M: Evidence for a new form of hemodialysis associated amyloid protein. *Kidney Int* 33(suppl. 24):S30-S31, 1989.
111. Valderbano Quintana F: Reacciones de biocompatibilidad y su posible relación con la amiloidosis secundaria a hemodiálisis. En *Amiloidosis y Hemodialisis*. Hospal S.A. (ed). Barcelona. pp. 163-181, 1989.
112. Deschamps-Latscha B: Phagocyte oxidative metabolism in hemodialysis. *Contr Nephrol* 62:132-139, 1988.
113. Schaefer RM, Rautenberg W, Neumann S, Heidland A y Horl WH: Improvement of dialyzer compatibility by reduction of membrane surface area. *Clin Nephrol* 26(suppl. 1):535-538, 1986.
114. Tetta C, Segoloni G, Camussi G, Piva S, Vercellone A: Biocompatibility of hemodialysis (HD) membranes. The role of endocellular mediator in HD associated neutropenia. *Nefrologia* 7(suppl 3):30-34, 1987.
115. Horl WH: Activation of granulocytes during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Nefrologia* 7(suppl 3):65-71, 1987.
116. Warren DJ y Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 51:450-452, 1975.
117. Rush GF y Hook JB: The kidney as a target organ for toxicity. En *Target Organ Toxicity*. Vol II. Cohen GM (ed). CRC Boca Raton. Florida. pp. 1-19, 1988.
118. Lock EA: Renal necrosis produced by halogenated chemicals. En *Nephrotoxicity. Assessment and Pathogenesis*. Bach PH, Bonner FW, Bridges JW y Luck EA, (eds). John Wiley and Sons. New York, 1982.
119. Kuo CH y Hook JB: Depletion of renal glutathione content and nephrotoxicity of cephaloridine in rabbits, rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 63:292-298, 1982.
120. Kuo CH, Maita K, Sleight SD y Hook JB: Lipid peroxidation: a possible mechanism of cephaloridine induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 67:78-83, 1983.
121. Potter C, Gandolfi R, Nagle R y Clayton JW: Effect of inhaled chlorotrifluoroethylene and hexafluoropropene on the rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 59:431-436, 1981.
122. Anderson PM y Schultze MO: Cleavage of S-(1,2-dichlorovinyl)-2-cysteine by an enzyme of bovine origin. *Arch Biochem Biophys* 111:539-535, 1965.
123. Goyer RA: Cadmium nephropathy, in *Nephrotoxicity Mechanism of drugs and environmental toxins*. Porter GA (ed) Plenum Press. New York, 1982.
124. Mudge GH: Analgesic nephropathy: renal distribution and metabolism. En *Nephrotoxic Mechanisms of drugs and Environmental Toxins*. Porter GA (ed). Plenum Press pp. 209, 1982.
125. Tischer CC: Anatomy of kidney. En *The Kidney*. Brenner BM y Rector FC (eds). WB Saunders, Philadelphia, p. 3, 1981.
126. Cojocel C, Maita K, Pasino DA, Kuo CH y Hook JB: Metabolic heterogeneity of proximal and distal kidney tubules. *Life Sci* 33:855-863, 1983.
127. Castell DO y Sparkes HA: Nephrogenic diabetes insipidus due to demethylchlortetracycline hydrochloride. *JAMA* 193:237-242, 1965.