



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## DAÑO OXIDATIVO A LÍPIDOS Y PROTEÍNAS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EXPERIMENTAL.

Miriela Betancourt Valladares, Ygber Luis González de la Cruz, Elizabeth  
Vidor Guerra, Madelín Miranda Naranjo, María Josefina Méndez

Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay.  
Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas.  
Camaguey. Cuba.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;3:18-28

---

Comentario del revisor Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Aréstegui. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

### ABSTRACT:

An experimental trial in 40 Wistar rats was done. The renal failure was induced by surgical ablation of 5/6 of the renal mass to 30 rats; 3 groups were formed and followed over a period of 2, 4, and 6 weeks. The remaining group of rats was used as control.

Functional remainder state was evaluated by measurement of the Glomerular Filtration Rate (GFR) and effective Renal Plasmatic Flow (RPF), Filtration Fraction (FF) was also calculated. Lipid and protein oxidative damage were evaluated on the renal tissue. As markers of oxidative stress the levels of Malonildialdehyde (MDA) and Advanced oxidation protein products (AOPP) were determined. Progressive decreasing of GFR, RPF and FF were noted. MDA levels rose through the time, AOPP concentrations was also higher over the nephrectomized rats. The relationship between progression of experimental chronic renal failure and oxidative stress was showed.

**Key words:** Chronic Renal Failure, Glomerular filtration, Renal Plasmatic Flow, Filtration Fraction, oxidative stress

### RESUMEN:

Se realizó un estudio experimental en 40 ratas Wistar provocando insuficiencia renal crónica (IRC) por ablación de 5/6 de la masa renal a 30 de ellas; las que fueron divididas en 3 grupos y evolucionadas durante 2, 4 y 6 semanas comparadas con las 10 ratas restantes sanas.

Para evaluar el estado funcional remanente se midió la intensidad de filtración glomerular (IFG), el flujo plasmático renal efectivo (FPR), y se calculó la fracción de filtración (FF). Se evaluó el daño oxidativo a lípidos y proteínas en homogenado de tejido renal. Para este fin se determinaron los niveles de malonildialdehído (MDA) y de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) como indicadores de daño oxidativo.

Se constató la disminución progresiva de la IFG y el FPR y disminución de la FF. Los niveles de MDA se elevaron en función del tiempo y los de PAOP fueron mayores en las ratas nefrectomizadas. Se concluyó la implicación del estrés oxidativo en la progresión de la IRC experimental.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica, filtrado glomerular, flujo plasmático renal efectivo, fracción de filtración, estrés

oxidativo.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles la insuficiencia renal se destaca como un prioritario problema de salud por su repercusión importante sobre la calidad de vida de los que la padecen. Se entiende como insuficiencia renal crónica (IRC) la reducción lenta y progresiva de la filtración glomerular, que se asocia a medida que avanza, a la pérdida de las restantes funciones ejercidas por el riñón. Una de las observaciones clínicas más relevantes en los últimos años, corroborada en modelos experimentales, ha sido que independientemente de la causa que determina el daño renal inicial y a partir de cierto grado de destrucción tisular, la función renal puede continuar deteriorándose, sin que medie en ello ningún estímulo nocivo adicional<sup>1</sup>.

Las causas fundamentales de IRC, según la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA) son las glomerulonefritis; las nefropatías tubulointersticiales crónicas; la diabetes; la nefroangiosclerosis y las nefropatías autoinmunes<sup>2</sup>.

El daño ocasionado por estas enfermedades provoca cambios adaptativos en las nefronas remanentes, que inicialmente compensan la pérdida de las funciones que se ven comprometidas por la afectación de la masa renal; pero a la vez constituyen un factor de progresión de la enfermedad hacia su etapa terminal<sup>3-4</sup>.

Brenner y colaboradores formularon hace un par de décadas, una hipótesis unificadora que sostiene que cuando hay pérdida de nefronas, las remanentes se adaptan hipertrofiándose e hiperfiltrando, para compensar la pérdida inicial de la función y más tarde, van a la glomerulosclerosis, que destruye nuevas unidades y perpetua el ciclo hasta la destrucción final del parénquima renal<sup>3</sup>. El estudio secuencial de la morfología y función renal tras la remoción de la masa renal en ratas ha mostrado que efectivamente, hay una hiperfiltración e hipertrofia renal inicial, seguida de una caída de la función y tamaño renal en el tiempo<sup>5</sup>.

La teoría de la hiperfiltración, original y muy bien avalada experimentalmente, aún tiene puntos oscuros por lo que se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la vasodilatación de la arteriola aferente y parece tratarse de un fenómeno multifactorial con implicación de diversos mediadores. Teniendo en cuenta que dicha teoría no explica en su totalidad la progresión de la IRC es necesario admitir la implicación de otros mecanismos<sup>2</sup>.

Hoy sabemos que la progresión hacia la insuficiencia renal terminal de la mayoría de las enfermedades renales, es producto de los efectos de la angiotensina II. La hormona se acopla a dos receptores de alta afinidad: el tipo 1 (AT1) y el tipo 2 (AT2). La señalización a través del receptor AT1 resulta en vasoconstricción, estimulación del crecimiento, activación de los fibroblastos y miocitos y aumento de la expresión de varios factores proliferativos que promueven el crecimiento celular y la fibrosis. La señalización a través del AT2 resulta en vasodilatación, respuesta antiproliferativa y aumento de la apoptosis<sup>6</sup>.

La angiotensina II también estimula el estrés oxidativo. Tal estrés potencia el rol vasoconstrictor del péptido debido al aumento del catabolismo del NO<sup>6</sup>. Es esta una de las razones por las se ha empezando a considerar que el estrés oxidativo es otro elemento a tener en cuenta en la patogénesis de la IRC progresiva. Estudios realizados en pacientes con distintos grados de IRC, sugieren que los enfermos renales están en una situación de estrés oxidativo, si los comparamos con individuos sanos y que el grado de estrés oxidativo está correlacionado con el grado de IRC<sup>7</sup>.

El estrés oxidativo aparece en células y tejidos cuando se rompe el equilibrio que existe entre sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras. Las principales sustancias oxidantes en los sistemas biológicos son los radicales libres derivados del oxígeno (EROs)<sup>8</sup>.

Que las EROs están implicadas en el daño renal progresivo se basa en varias líneas de evidencias:

- En la IRC está aumentada la producción de EROs.
- Distintas estrategias antioxidantes ejercen efectos beneficiosos en modelos de injuria renal crónica.
- El estrés oxidativo puede inducir en el riñón sano cambios similares a los vistos en la IRC.

La mayor parte de los estudios realizados se han basado en la medición directa de productos oxidantes e indirectamente midiendo productos de peroxidación lipídica en los tejidos renales<sup>7, 9-10</sup>.

Los estudios que relacionan el estrés oxidativo con la IRC motivaron la realización de la presente investigación, en la que se provocó IRC experimental en ratas utilizando el modelo de nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal y se evaluó el comportamiento secuencial de 2 marcadores de estrés oxidativo en el homogenado de riñón a medida que declinaba la función del órgano. El estudio se realizó a las 2, 4 y 6 semanas post ablación para determinar los cambios paulatinos en dichos marcadores, comparados con un grupo control sin intervenir relacionando los mismos con indicadores del estado funcional remanente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con un grupo de 40 ratas Wistar, con un peso aproximado de 180 gramos. La muestra se dividió en 4 grupos de 10 animales cada uno, un grupo CONTROL (C) constituido por ratas que no fueron sometidas a proceder quirúrgico y tres grupos EXPERIMENTALES (E) que fueron sometidos a nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal, eliminando el riñón derecho y ligando 2 ramas de la arteria renal izquierda, sin aplicar ningún tratamiento. El grupo experimental E- I se evolucionó

durante 2 semanas después de la nefrectomía sub-total, el grupo experimental E- II se evolucionó durante 4 semanas y el grupo experimental E- III durante 6 semanas.

El último día de evolución de cada animal se realizó el aclaramiento plasmático de ácido paramino-hipúrico (PAH) e inulina (I) para medir el flujo plasmático renal efectivo (FPR) y la intensidad de filtración glomerular (IFG) respectivamente, por el método multicompartmental. Con los resultados de IFG y FPR se calculó la fracción de filtración (FF). El comportamiento de la IFG, el FPR y la FF permitieron evaluar las modificaciones funcionales a medida que progresaba la insuficiencia renal. La masa renal fue extraída y congelada; posteriormente se hizo el homogenado del tejido y se utilizó el sobrenadante para las determinaciones relacionadas con el estrés oxidativo, que incluyeron la determinación del daño oxidativo a lípidos y proteínas [niveles de malonildialdehído (MDA) y concentración de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) respectivamente].

#### Proceder para la medición de los aclaramientos plasmáticos

Se obtuvieron 12 muestras de sangre donde el PAH y la I fueron determinados en filtrados liberados de proteínas por sulfato de cadmio, utilizando para el PAH la técnica fotolorimétrica de Bratton y Marshall, modificada por Homer W. Smith y para la inulina el método directo del resorcinol sin tratamiento alcalino. Con las concentraciones plasmáticas de PAH e Inulina se calcularon los aclaramientos mediante el análisis de descomposición multicompartmental de las curvas de desaparición respectivas de dichas sustancias en el plasma<sup>11</sup>.

Los resultados fueron expresados en mililitros por minuto por 100 gramos de peso rata (mL/min/100g)

#### Técnica para la determinación de los niveles de malonildialdehído (MDA).

La determinación de malonildialdehído se realizó a partir de una técnica espectrofotométrica basada en la reacción de dos moléculas del reactivo cromogénico N - methyl - 2 - phenyindole con una molécula de MDA (producto final de la peroxidación lipídica) a 45°C que conduce a un cromóforo estable con un máximo de absorbancia a 486 nm<sup>12</sup>. Los resultados se expresaron en micromoles por litro (µmol/L)

#### Técnica para la determinación de productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP).

La concentración de PAOP es expresada como equivalentes de cloramina T (patrón) en condiciones ácidas a 340 nm en presencia de yoduro de potasio, siguiendo la transformación de los iones yodo a yodo biatómico que provocan estos PAOP<sup>13</sup>. Los resultados se expresaron en micromoles por litro (µmol/L)

#### Análisis estadístico.

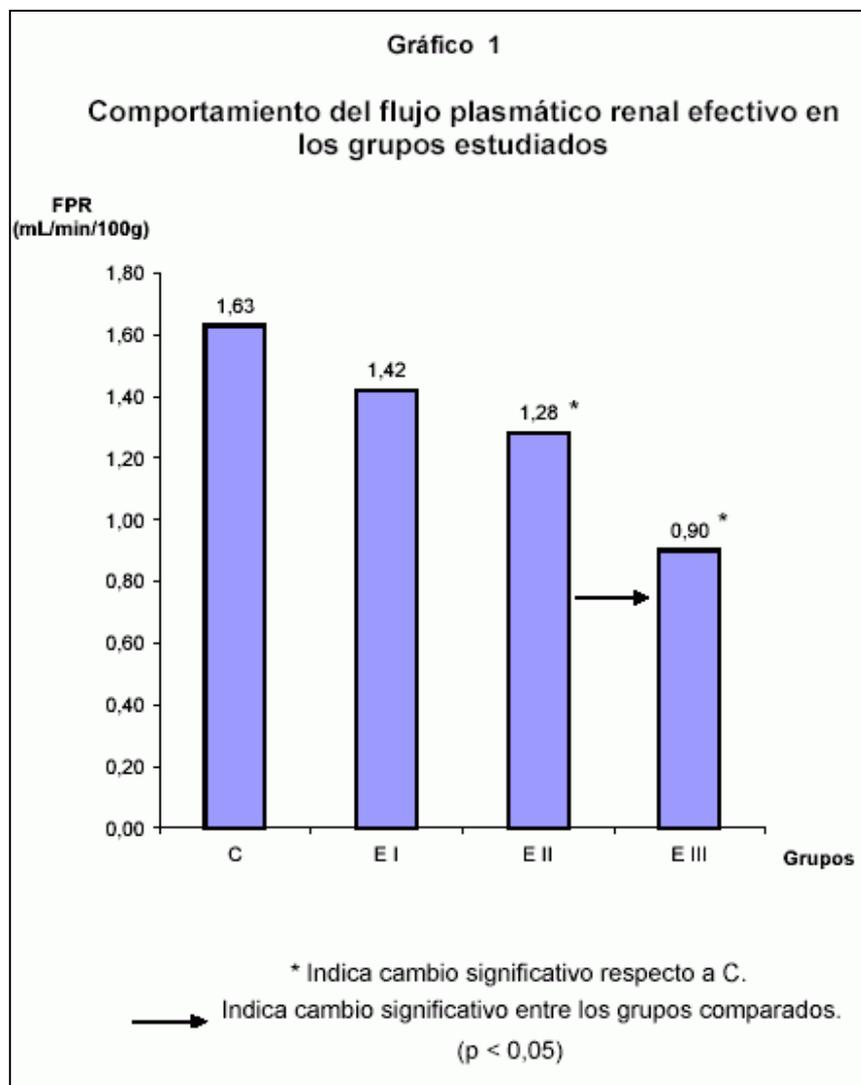
Para resumir la información de las variables se utilizaron medidas de resumen y dispersión como la media y la desviación estándar. Se realizó ANOVA de una vía de efecto fijo para estudiar el cambio de las variables en el tiempo y la trayectoria entre los grupos. Se realizó el análisis de regresión lineal para establecer relación entre la función renal y los marcadores de estrés oxidativo. Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS para Windows.

## RESULTADOS

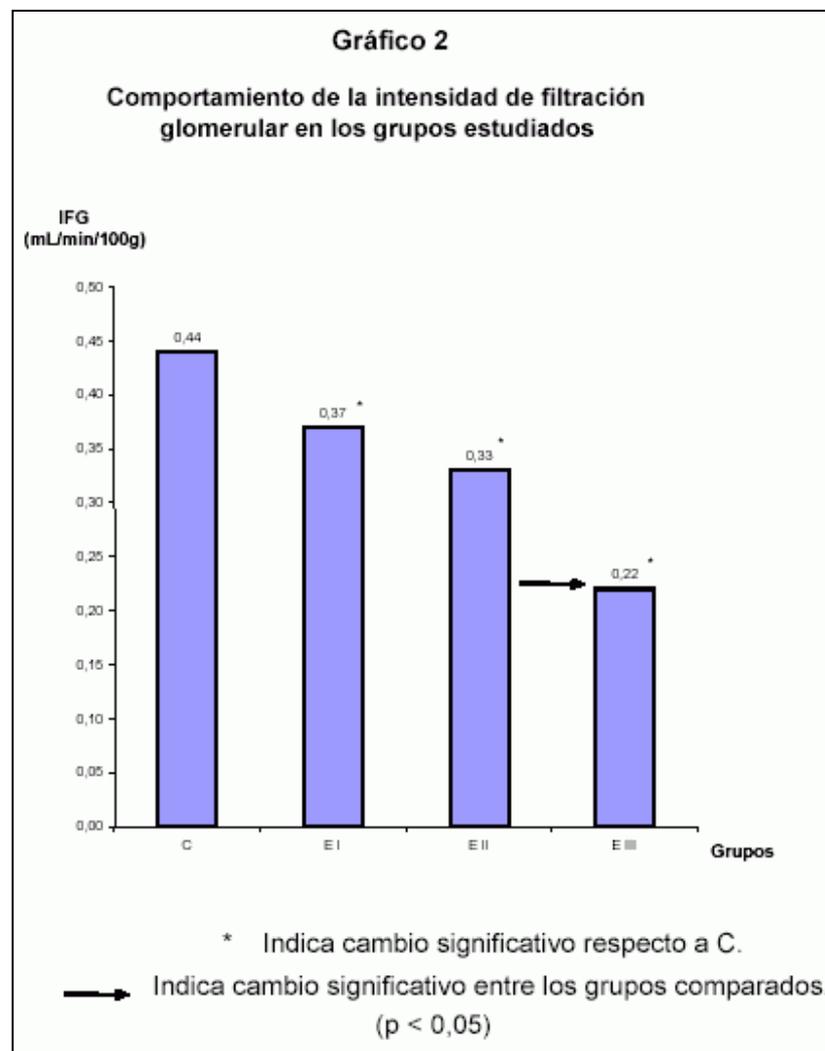
Los resultados obtenidos en los animales del grupo control (C) manifestaron en las variables flujo plasmático renal efectivo (FPR), intensidad de filtración glomerular (IFG) y fracción de filtración (FF) valores que corresponden a cifras normales, de manera que contra los mismos pueden ser comparados los resultados de los animales de los grupos experimentales (E) sometidos a la nefrectomía subtotal de 5/6 de la masa renal.

Las medias obtenidas para las variables FPR, IFG y FF se muestran en los gráficos del 1 al 3.

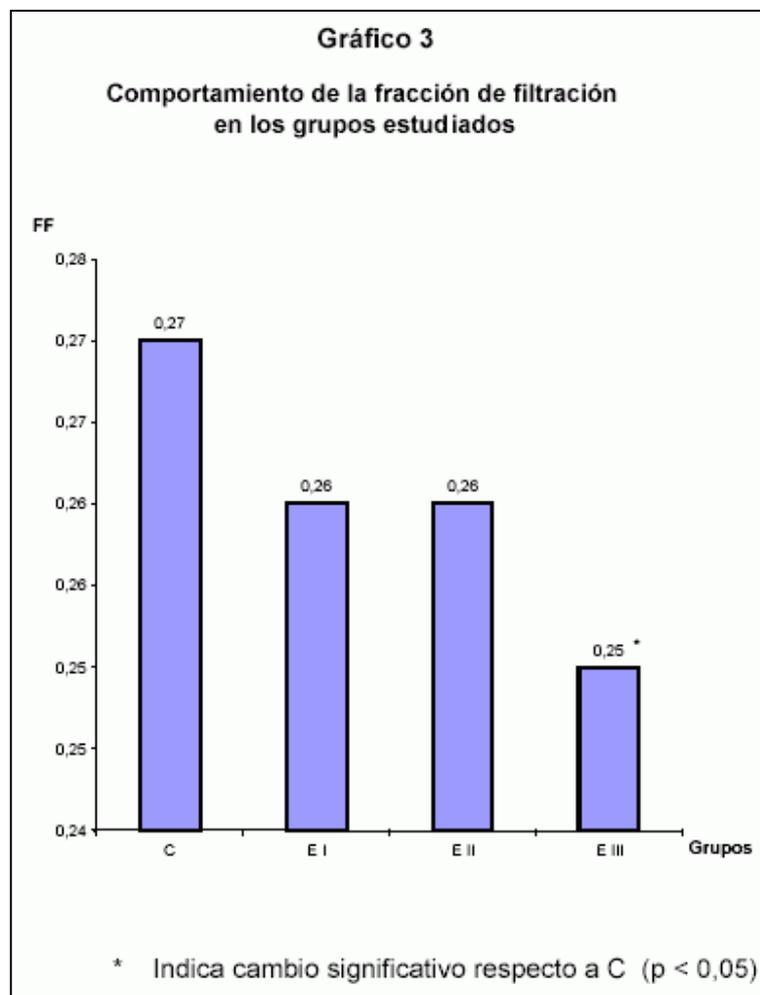
En el Gráfico 1 se muestran los resultados obtenidos para el FPR, cuyo valor va declinando, aunque se hace significativo el cambio a las 4 semanas post nefrectomía respecto a los animales sanos.



En el gráfico 2 se pueden observar los cambios en la IFG, cuyo valor disminuyó incluso de manera significativa a las dos semanas post nefrectomía (grupo E- II) respecto a los animales sin nefrectomizar y continuó disminuyendo hasta las 6 semanas.

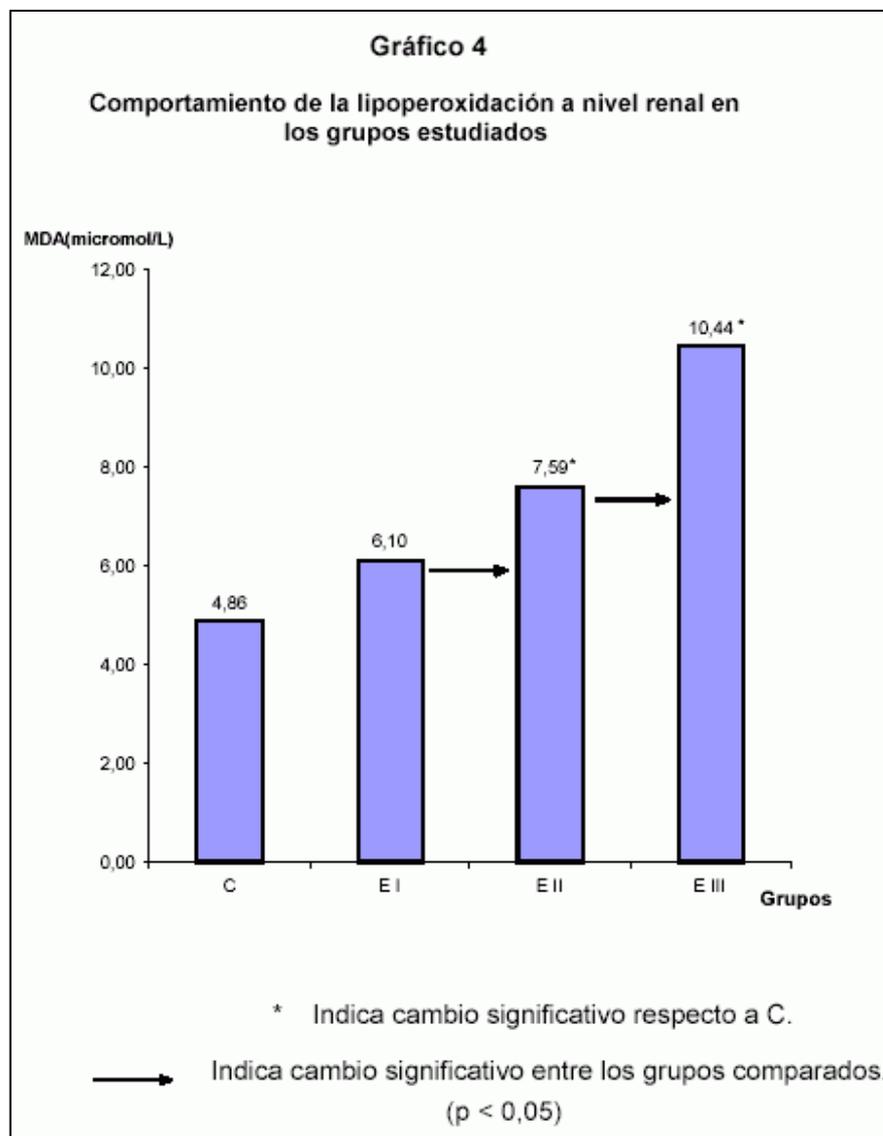


Fueron pequeños los cambios en la fracción de filtración, variable que solo mostró disminución significativa a las 6 semanas post nefrectomía (grupo E- III) respecto al grupo control, lo que se observa en el Gráfico 3.

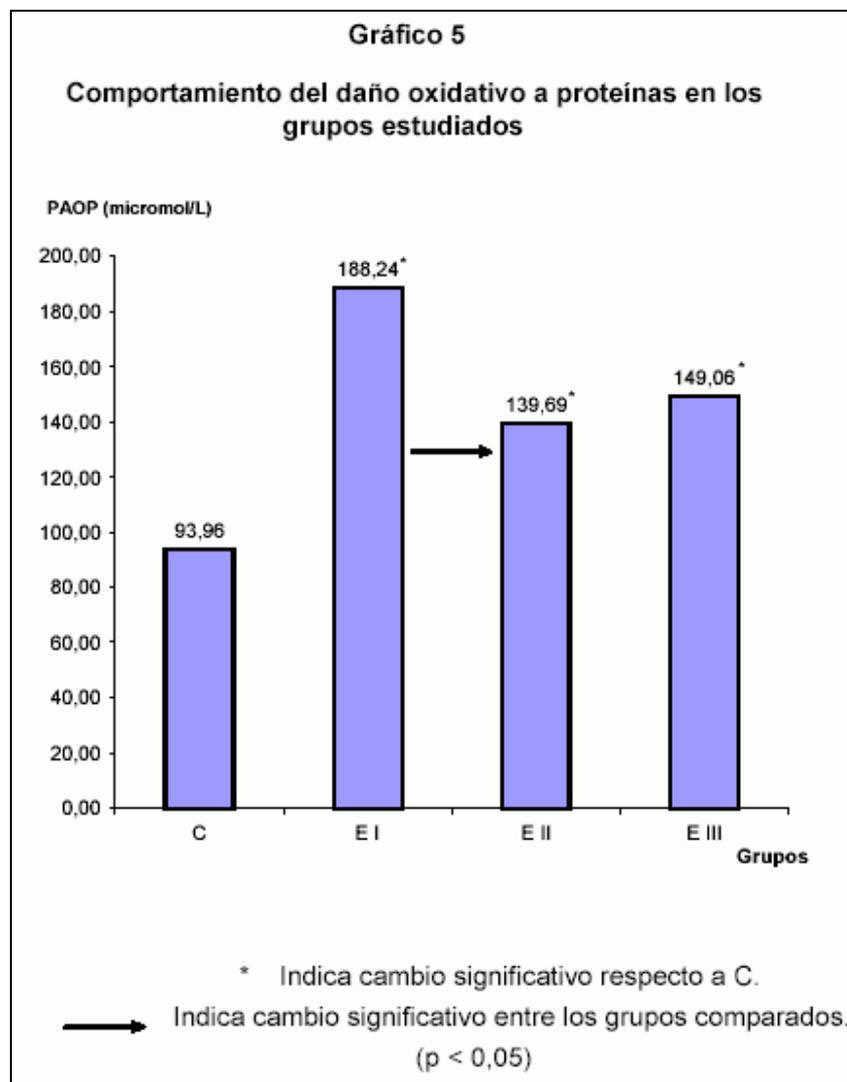


Los gráficos 4 y 5 muestran las medias de las variables relacionadas con el daño oxidativo.

Las concentraciones de malondialdehído (MDA) aumentaron en los grupos experimentales, siendo significativo dicho aumento desde las 4 semanas post nefrectomía respecto a los controles. También fue significativo el cambio entre las 4 y 6 semanas (Gráfico 4).



La determinación de los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP) mostró un aumento significativo al comparar los grupos E con el grupo control. (Gráfico 5)



## DISCUSIÓN

Utilizando ratas Munich-Wistar a las que se había nefrectomizado un riñón e infartado 5/6 partes del contralateral, el grupo de Brenner estudió mediante micropunción los cambios hemodinámicos que se producían en los glomérulos remanentes. A la semana de la reducción de la masa renal se observaba un incremento del flujo plasmático y del filtrado glomerular por nefrona, junto con un incremento de la presión hidrostática del capilar glomerular. Diversos estudios de este grupo y de otros como el de Hostetter han ido confirmando las alteraciones hemodinámicas referidas<sup>14</sup>. Estos resultados explican los obtenidos en esta investigación, donde se constataron dos semanas después de la nefrectomía, valores de intensidad de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo, aunque disminuidos respecto a las ratas sanas, no al punto que debería esperarse si se considera que se les sustrajo a los animales más del 70 % de la masa renal, lo que supone la intervención de los mecanismos anteriormente referidos y descritos, para el mantenimiento de una función remanente relativamente cercana a la normal. Como se esperaba encontrar, a medida que evolucionaron las ratas nefrectomizadas en el tiempo se produjo una caída de la función demostrada por la disminución de la IFG. Los cambios obtenidos para la FF son el resultado de las modificaciones de la IFG y el FPR encontradas.

Aunque la mayoría de los trabajos experimentales en el modelo de ablación renal se han centrado en las alteraciones glomerulares, se conoce que el metabolismo de las nefronas residuales se incrementa notablemente, con un aumento del consumo de oxígeno y formación del radical oxígeno activado y se ha relacionado al estrés oxidativo con el deterioro funcional asociado a la ablación de masa renal y a la IRC<sup>5, 7, 9</sup>.

Todas las células que conforman la estructura renal tanto a nivel vascular como a nivel glomerular o tubular son capaces de producir y liberar especies reactivas del oxígeno (EROs) ante determinados estímulos del tipo de fármacos, HTA aguda, radiaciones o presión de oxígeno elevada<sup>9</sup>.

También las células circulantes infiltrantes (granulocitos, monocitos-macrófagos y plaquetas) son capaces de producir grandes cantidades de EROs, siendo imposible separar el papel de los EROs producidos por las células infiltrantes, del papel de los producidos por las células residentes a la hora de evaluar su acción en la patología renal. Si sumamos a esto el daño que ocasionan las toxinas exógenas en un tejido tan expuesto como el riñón, podemos concluir que este tejido está en gran medida sometido a la agresión oxidante<sup>9</sup>.

Los resultados obtenidos al determinar el daño oxidativo a lípidos, mostraron aumentos secuenciales significativos a medida que progresaba la enfermedad renal, expresado en las concentraciones cada vez mayores de malonildialdehído encontradas existiendo correspondencia con lo que reportan otros autores en estudios realizados en pacientes con IRC, que han encontrado

aumentos marcados de MDA indicando lipoperoxidación y se ha correlacionado con el grado de insuficiencia renal. Se ha sugerido incluso que las lipoproteínas y la peroxidación lipídica pueden ser importantes moduladores en la IRC progresiva. El análisis estadístico en este estudio también reveló correlación entre la pérdida de la función y el aumento de MDA<sup>7,9</sup>.

Las proteínas son otros de los componentes biológicos que sufren el daño oxidativo por el ataque de radicales libres. La interacción de los EROs con las proteínas da lugar a una oxidación de los restos laterales de aminoácidos, lo cual puede traducirse en una pérdida o modificación de la función biológica que desempeñan<sup>9</sup>. Mediante reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación, las proteínas atacadas por radicales dan lugar a los productos avanzados de oxidación de proteínas (PAOP). Aunque no tan utilizado en los estudios relacionados con el estrés oxidativo como la lipoperoxidación, investigadores como Witko-Sarsat y Descamps-Latscha aseguran que constituye un marcador de valor predictivo en la IRC<sup>15-18</sup>. Los efectos del ataque de los EROs a estas moléculas se pueden manifestar de maneras diversas resultando en dramáticos cambios en cuanto a estructura, estabilidad, función y propiedades biológicas<sup>16</sup>.

Al comparar las ratas nefrectomizadas con las sanas se encontró una elevación significativa del daño oxidativo a proteínas, expresado en las concentraciones de PAOP.

Es evidente el aumento de las concentraciones de este indicador lo que demuestra el daño oxidativo a moléculas de naturaleza proteica desde etapas tempranas de injuria renal. Al analizar los cambios secuenciales del MDA se podría esperar un curso similar de los PAOP, sin embargo hay correspondencia con lo referido acerca del daño a proteínas mediado por EROs, siendo este inmediato y directo en contraste con el daño lipídico que típicamente aparece después de un intervalo de tiempo y se eleva progresivamente como ha sido constatado. La disminución que se observó después de las dos semanas en los niveles de PAOP pudiera parecer contradictoria; pero han sido corroborados por varios autores los efectos bifásicos en cuanto a la susceptibilidad a la oxidación encontrando que por un lado una oxidación limitada lleva a un aumento de susceptibilidad mientras una oxidación más extensa puede estar asociada con un incremento de la resistencia de las proteínas<sup>19-20</sup>. Un amplio artículo de revisión publicado por investigadores del Instituto de Farmacia de la Universidad de La Habana y el Departamento de Química y Bioquímica Clínica de la Universidad de Milán se refiere además a las marcadas diferencias en cuanto a susceptibilidad al daño oxidativo que muestran, incluso, las proteínas entre sí<sup>21</sup>.

Los datos referidos en los comentarios precedentes son indicativos del daño oxidativo a proteínas y lípidos a consecuencia de la producción aumentada de radicales libres ante la injuria renal, incluso en estadios muy iniciales.

El análisis secuencial de los marcadores de estrés oxidativo estudiados, permite establecer que después de la nefrectomía subtotal la masa renal remanente se encuentra en un estado de estrés oxidativo que se constata desde estadios tempranos post nefrectomía y se agudiza con el paso del tiempo explicado por los efectos de los EROs sobre las estructuras y la función renal, que incluyen modificación de la permeabilidad glomerular, del flujo sanguíneo y la filtración glomerular.

## REFERENCIAS

- 1.- The Kidney. [monografía en CD-ROM]. Brenner BM editor. Boston: Massachussets; 2000.
- 2.- Nefrología Clínica. [monografía en CD-ROM]. Hernando Avedaño L, Aljans García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Ejido de los Ríos J, Lamas Pérez S editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998.
- 3.- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: 324-37.
- 4.- Fine LG. Adaptation of renal tubule in uremia. *Kidney Int* 1982; 22:546-49.
- 5.- Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. Hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35:654-60.
- 6.- Kato S, Luyckx VA. Renin angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 1999; 56:1037-48.
- 7.- Rodríguez Albanés A, Barranco Hernández E, Alonso Rodríguez CA, Soto Matos J. Comportamiento de la peroxidación lipídica en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cubana Invest Biomed* [en línea] 2003; 22(1). URL disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22\\_1\\_03/ibi02103.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22_1_03/ibi02103.htm). [Fecha de acceso 3 de junio de 2004]
- 8.-Asustad OD, Aascen AD. Free radicals and antioxidants. *Lancet* 1994; 344(8934):2.
- 9.- González B. Progresión de la insuficiencia renal crónica y estrés oxidativo [en línea] 2001. URL disponible en: <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/basilia.html> [Fecha de acceso 28 de enero de 2003]
- 10.- Galli F, Varga Z, Balla J. Vitamin E, lipid profile and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 78: S148-S54.
- 11.- Cohen ML. Radionulide clearance techniques. Seminar in nuclear medicine. *J Clin Invest* 1975: 1.

12.- Bioxitech LPO - 586. Colorimetric assay for lipid peroxidation markers. Catalogue No. 941012. OXIS International [en línea] 1997. URL disponible en: <http://www.bio-stat.com> [Fecha de acceso 28 de enero de 2003]

Metteuci E, Biasci E, Giampietro O. Advanced oxidation protein products in plasma: stability during storage and correlation with other clinical characteristics. *Acta Diabetol* 2001; 38: 187-9.

14.- Nath KA, Kren SM, Hostetter TH. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J Clin Invest* 1986; 78: 1199-1205.

15.- Draï J, Bannier E, Chazot C, Hurot JM, Goedert G. Oxidants and antioxidants in long-term term haemodialysis patients. *Farmacol* 2001; 56(5-7):463-5.

16.- Descamps - Latscha B, Witko - Sarsat V. Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie* 2003; 24(7):377-9.

17.- Witko - Sarsat V, Gausson V, Descamps - Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins?. *Kidney Int* 2003;(84):511-4.

18.- Descamps - Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 78:108-13.

19.- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*. 1997; 324(Pt 1): 1-18.

20.- Berlett BS, Levine RL, Stadtman ER. Comparison of the Effects of Ozone on the Modification of Amino Acid Residues in Glutamine Synthetase and Bovine Serum Albumin. *J. Biol. Chem.*1996; 271(8): 4177-82. URL disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/content/full/271/8/4177> [Fecha de acceso 16 de Abril de 2005]

21.- Martínez-Sánchez G, Giuliani A, Pérez-Davison G, León-Fernández OS. Oxidized proteins and their contribution to redox homeostasis. *Redox Report* 2005;10(4):175-85.

---

Comentario del revisor Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España

Este estudio aporta resultados interesantes de cómo el estrés oxidativo está implicado en la evolución de la IRC utilizando un modelo experimental.

En la actualidad es sabido que el estrés oxidativo está implicado en una amplia variedad de situaciones clínicas y experimentales relacionadas con la enfermedad renal. Bentacourt y cols. exponen aquí un estudio sobre el estrés oxidativo realizado en ratas Wistar utilizando un modelo de nefrectomía subtotal por ablación de 5/6 de la masa renal, con distintos tiempos de evolución. Como indicadores del daño oxidativo evaluaron dos biomarcadores como son los niveles de MDA (indicador del daño a lípidos) y los niveles de PAOP (productos avanzados de oxidación de proteínas). Como resultado del trabajo, observaron que están elevados en ratas nefrectomizadas y los niveles eran dependientes del grado de evolución.

---

Comentario del revisor Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Aréstegui. Servicio de Nefrología. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

La pérdida de balance entre la formación de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos de defensa antioxidantes se denomina estrés oxidativo y se refleja por la acumulación de productos oxidados de DNA, proteínas y lípidos. En pacientes con enfermedad renal crónica se ha demostrado incremento del estrés oxidativo antes del inicio de diálisis y en diálisis (1,2).

Betancourt y colaboradores presentan un trabajo experimental en ratas, en las que muestran que un mayor tiempo de daño renal se asocia a mayor concentración de productos avanzados de oxidación de proteínas y de malondialdehído y sugieren que la acumulación de estas sustancias influiría en la progresión del daño renal. La información del papel del estrés oxidativo en la progresión del daño renal ha sido planteada sobre la evidencia de una producción incrementada de especies reactivas de oxígeno, cambios morfológicos y funcionales inducidos por estrés oxidativo similares a los que se observan en daño renal crónico y el efecto la prevención de la progresión con el uso de antioxidantes. Otros mecanismos de progresión de daño renal incluyen: La presencia de albuminuria produce más oxidantes los que generan daño tubulointersticial y los depósitos incrementados de hierro en riñón aumentan el estrés oxidativo (3-5).

Referencias:

1.- Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers et al.:Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of

oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 1:76-8

- 2.- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL et al: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016
- 3.- Haugen E, Nath KA: The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999; 17: 58-65.
- 4.- Morigi M, Macconi D, Zoja C et al: Protein overload-induced NF-kappaB activation in proximal tubular cells requires H2O2 through a PKC-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1179-1189
- 5.- Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:16-28

---

Recibido 13 de septiembre de 2007. Recibido revisado 4 de octubre de 2007,  
Publicado 7 de noviembre de 2007