

Nuevos enfoques sobre la Lesión Renal Aguda

New approaches to Acute Kidney Injury

Leyanis Ocaña Nápoles^a, Sandra Rodríguez Salgueiro^a, Ambar Oyarzábal Yera^a

^a Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y 158, Apartado Postal 6412, Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba.leyanis.ocana@cnic.cu

Recibido: 6 de febrero de 2020;

Aceptado: 24 de marzo de 2020;

RESUMEN

La Lesión Renal Aguda es una enfermedad que se caracteriza por un deterioro de la función renal y que representa un problema de salud a nivel mundial por la morbi-mortalidad asociada a su prevalencia. Actualmente, no se cuenta con un tratamiento efectivo que prevenga su desarrollo o evite sus secuelas. El objetivo del presente trabajo es actualizar los conocimientos y la terminología de la Lesión Renal Aguda en cuanto a: denominación, tipos, fisiopatología, cambios histopatológicos, modelos animales más empleados y tratamientos. Se utiliza el término Lesión Renal Aguda para definir esta enfermedad y se caracterizan los tres tipos de Lesión Renal Aguda (funcional o prerrenal, intrínseca o renal y obstructiva o postrenal). Se explica la fisiopatología de la Lesión Renal Aguda, en la que el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria desempeñan un papel primordial. Se describen los cambios histopatológicos que tienen lugar en el parénquima renal durante la Lesión Renal Aguda intrínseca o renal, siendo el más característico la lesión tubular aguda. Por otra parte, se explica la contribución de los modelos animales de isquemia/reperfusión y de nefrotoxicidad a la identificación de candidatos nefroprotectores a partir de sustancias antioxidantes sintéticas o naturales. Se concluye que, en este contexto actual, es necesario abordar los nuevos enfoques sobre el desarrollo y progresión de la Lesión Renal Aguda y las nuevas alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.

Palabras clave: Lesión Renal Aguda; fisiopatología; histopatología; modelos animales; isquemia/reperfusión; nefrotoxicidad.

ABSTRACT

Acute Kidney Injury is a disease that is characterized by a deterioration of renal function and represents a global health problem due to morbidity and mortality associated with its prevalence. Currently, there is no effective treatment that prevents its development or avoids its sequelae. The objective of the present work is to update the knowledge and terminology of Acute Kidney Injury in terms of: designation, types, pathophysiology, histopathological changes, most used animal models and treatments. The term Acute Kidney Injury is used to define this disease and the three types of Acute Kidney Injury (functional or prerenal, intrinsic or renal and obstructive or postrenal) are characterized. The pathophysiology of Acute Kidney Injury, in which oxidative stress and inflammatory response play a key role, is explained. The histopathological changes that occur in the renal parenchyma during the intrinsic or renal Acute Kidney Injury are described, the most characteristic being acute tubular injury. On the other hand, the contribution of the animal models of ischemia/reperfusion and nephrotoxicity to the identification of nephroprotective candidates from synthetic and natural antioxidant substances is explained. It is concluded that, in this current context, it is necessary to address the new approaches to the development and progression of Acute Kidney Injury and the new safer and more effective therapeutic alternatives.

Keywords: Acute Kidney Injury; physiopathology; histopathology; animal models; ischemia/reperfusion; nephrotoxicity.

INTRODUCCIÓN

La Lesión Renal Aguda (LRA) es una enfermedad que se caracteriza por un desequilibrio de la función renal, que conlleva a una disminución de la capacidad de los riñones para eliminar los productos nitrogenados de desecho. Generalmente, aparece como una complicación de intervenciones quirúrgicas complejas o como efecto secundario de algunos medicamentos. Se desarrolla en un período de horas o días, y aunque en muchos casos puede revertirse, la frecuencia con que deja secuelas graves es significativa. Por este motivo, se hace necesario la realización de terapias de reemplazo (diálisis) a los pacientes e incluso puede conducir a una enfermedad renal crónica (ERC) o a la muerte (Coca *et al.* 2012; Chawla *et al.* 2014, 2017; Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018).

La LRA representa un problema de salud relevante a nivel mundial con una incidencia del 2-18 % de los pacientes hospitalizados. En las unidades de cuidados intensivos la LRA tiene una incidencia del 30 al 70 % en dependencia de la complejidad del servicio e incluso conduce a una mortalidad de hasta el 50 % de los pacientes más graves, mientras que el 5 % queda dependiente de terapia de reemplazo renal (Aitken *et al.* 2013; Lewington *et al.* 2013; Hoste *et al.* 2015; Moore *et al.* 2018; Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018).

En Cuba, la LRA presenta informes del 33,6 % de todas las muertes hospitalarias (Castañer *et al.* 2017) y se comporta de manera similar a otros países de América Latina y otras regiones del mundo (Hoste *et al.* 2015; Lombardi *et al.* 2019). La LRA conjuntamente con otras afecciones renales ocupan la 12^{ma} causa de muerte en Cuba según el Anuario Estadístico de Salud del 2018.

La morbi-mortalidad asociada a la LRA a nivel mundial se acrecienta al no disponerse de tratamientos que prevengan su aparición o limiten la progresión hacia una ERC (Venkatachalam *et al.* 2015; Nie *et al.* 2017). En este sentido, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas constituye una problemática actual.

Los avances científicos sobre el desarrollo y progresión de la LRA se deben en parte a modelos experimentales en animales de laboratorio que reproducen los cambios funcionales y morfológicos que tienen lugar durante la LRA. Estos resultados han permitido conocer la fisiopatología de esta enfermedad, donde desempeñan un papel importante la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la inflamación; así como los cambios histopatológicos que tienen lugar durante la LRA. Además, estos modelos se utilizan para evaluar sustancias con posibles efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la enfermedad (Aksu *et al.* 2011; Heyman *et al.* 2011; Bao *et al.* 2018).

Este trabajo tiene como objetivo actualizar los conocimientos y la terminología de la LRA en cuanto a: denominación, tipos, fisiopatología, cambios histopatológicos, modelos animales más empleados y tratamientos.

Lesión Renal Aguda

El término "lesión renal aguda" es el más adecuado para denominar esta enfermedad que abarca los cambios renales iniciales, tanto fisiológicos (aumento de la concentración de creatinina sérica) como histopatológicos (afectación de las estructuras del parénquima renal) (Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018; George y George, 2018). También se acepta el término "daño renal agudo" como sinónimo de LRA (Antón Gamero y Fernández Escribano, 2014; Pol *et al.* 2015). No obstante, algunos autores consideran que la LRA se refiere a los cambios bioquímicos y el daño renal agudo a los cambios histopatológicos (Chávez-Hernández *et al.* 2017).

Otros autores emplean términos como: enfermedad renal aguda, insuficiencia renal aguda, fallo renal agudo y fracaso renal agudo. Sin embargo, actualmente se considera que los términos enfermedad, insuficiencia, fallo o fracaso renal denotan estadios avanzados del proceso, por lo que no se recomiendan para definir esta enfermedad (Gáinza De Los Rios, 2012; Chawla *et al.* 2017).

La LRA se caracteriza por una disminución rápida del filtrado glomerular, alta concentración en sangre de productos nitrogenados (urea, creatinina y ácido úrico) y no nitrogenados, cambios en el balance de los fluidos corporales, además de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base (acidosis metabólica) y se acompaña frecuentemente de oliguria, anuria e incluso puede existir en algunos casos poliuria o conservarse la diuresis (Chawla *et al.* 2017).

El diagnóstico de la LRA a nivel mundial tiene en cuenta principalmente los valores de creatinina sérica, considerada el estándar de oro de esta enfermedad, así como la producción de orina. Durante muchos años se regía por los criterios de la escala RIFLE (del acrónimo en inglés, según los nombres de las etapas: riesgo (**R**isk), lesión (**I**njury), fallo (**F**ailure), pérdida prolongada de la función renal (**L**oss) y fin irreversible de la función renal (**E**nd Stage **K**idney **D**isease). Esta escala incluye en la primera etapa (Riesgo) a pacientes con aumento de la concentración de creatinina sérica de 1,5 veces con respecto a un valor basal obtenido en un período de siete días previos, sostenido por 24 h o más (Chávez-Hernández *et al.* 2017; Moore *et al.* 2018).

Actualmente, la tendencia a nivel mundial es al empleo de la escala de tres etapas KDIGO (del acrónimo en inglés **K**idney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes), donde se tienen en cuenta valores más bajos de creatinina sérica y un margen de tiempo más amplio que en la escala RIFLE. Así, se incluyen en la primera etapa de la escala KDIGO los pacientes con un aumento sostenido en 48 h de 0,3 mg/dL o incrementos de 1,5-1,9 veces de la concentración de creatinina sérica con relación a un valor basal obtenido en un período de siete días previos (Kellum, 2012; Khwaja, 2012). Ambos sistemas de clasificación coinciden en cuanto a considerar valores de producción de orina de menos de 0,5 mL/kg/h durante al menos 6 h (Sawhney *et al.* 2017; Hobson *et al.* 2018; Moore *et al.* 2018).

Tipos de Lesión Renal Aguda

La LRA se clasifica según sus causas y manifestaciones clínicas en: LRA funcional o prerrenal, LRA intrínseca o renal y LRA obstructiva o postrenal (Fig.1) (Nieto-Ríos y Bello-Márquez, 2018).

LRA prerrenal

La LRA prerrenal se produce en determinadas situaciones clínicas como hemorragias, pérdidas gastrointestinales, enfermedades cardíacas y tromboembolismo pulmonar, en las que la perfusión renal se encuentra comprometida, aunque se mantiene la integridad celular y tubular. En este caso la respuesta fisiopatológica está mediada por reacciones hormonales y estímulos nerviosos, los cuales determinan que disminuya el volumen de orina y la eliminación de cloro y sodio por los riñones. Además, la concentración de solutos de desecho (urea, creatinina, fosfatos, amonio) en la orina es alta, por lo que tiene una osmolaridad elevada. La función renal mejora cuando desaparece la causa que la origina (Tenorio *et al.* 2010; Gaínza De Los Ríos, 2012; Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018).

LRA renal

En la LRA renal el deterioro de las funciones renales se produce a partir de la lesión de las distintas estructuras del parénquima: túbulos, glomérulos, intersticio y vasos sanguíneos, por lo que también se le denomina LRA parenquimatosa. Una de sus causas es la prolongación en el tiempo o la severidad de una LRA prerrenal, que puede desencadenar un daño hipóxico y oxidativo en las células tubulares renales, aunque por lo general la LRA renal es de origen isquémico o nefrotóxico (Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018).

La LRA de origen isquémico se produce como resultado de una disminución severa o prolongada de la perfusión renal y se manifiesta en diferentes condiciones clínicas, que incluyen el trasplante renal, cardiopulmonar, la cirugía de aneurisma aórtica, el shock hemorrágico severo y la sepsis por endotoxinas, las cuales se asocian con una alta mortalidad y morbilidad (Kumar *et al.* 2015; Nie *et al.* 2017; Hobson *et al.* 2018).

Por su parte, la LRA de origen nefrotóxico puede adquirirse de forma exógena tras la administración de contrastes yodados, agentes antimicrobianos, antineoplásicos, antiinflamatorios no esteroideos o toxinas o a partir de sustancias endógenas, como pigmentos, uratos, cadenas ligeras de inmunoglobulinas e hipercalcemia. Algunas patologías como el síndrome de lisis tumoral y la nefritis intersticial inmunoalérgica también conducen a nefrotoxicidad (Ospina *et al.* 2011, Kumar *et al.* 2015, Yang *et al.* 2019).

En algunos casos el daño renal puede ser de origen isquémico y nefrotóxico a la vez, como ocurre en la rhabdomiólisis (Tenorio *et al.* 2010; Nieto-Ríos *et al.* 2016).

La LRA renal puede ser reversible debido a la capacidad regenerativa de las células tubulares, que permite la recuperación de los pacientes una vez que han concluido el tratamiento (Bonventre, 2010).

LRA postrenal

La LRA postrenal u obstructiva es la menos frecuente de las tres, se produce por una obstrucción del flujo urinario unilateral o bilateral, la cual afecta las funciones renales y puede provocar anuria. Las causas de este tipo de LRA difieren según la edad con mayor predominio de las anomalías anatómicas en los primeros años de vida, mientras que en edades avanzadas se debe a la litiasis, la hiperplasia prostática y las neoplasias de vejiga, próstata, útero y recto (Tenorio *et al.* 2010).

La LRA obstructiva prevalece en pacientes de edad avanzada, el grado de reversibilidad es alto y la función renal retorna con rapidez a sus valores iniciales cuando se elimina la causa o se facilita la salida de la orina (mediante sondaje, cateterización o nefrostomía) (Pascual *et al.* 2009; Tenorio *et al.* 2010).

De los tres tipos de LRA, la LRA renal es la más frecuente y se asocia con una lesión franca del parénquima renal, por lo que los mecanismos fisiopatológicos y los cambios histopatológicos que se explicarán a continuación se refieren a la LRA renal o intrínseca.

Mecanismo fisiopatológico de la Lesión Renal Aguda

En la fisiopatología de la LRA juega un papel importante la generación de ERO, las cuales inician una cascada de señalización molecular que puede conducir a la Lesión Tubular Aguda (LTA). Esto conlleva a cambios a nivel vascular, en el flujo renal y en la tasa de filtración glomerular (Aksu *et al.* 2011).

El estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria están estrechamente relacionados entre sí en la fisiopatología de la LRA tanto de origen isquémico como nefrotóxico (Zuk y Bonventre, 2016).

En la isquemia la producción de ERO se incrementa debido al estado de hipoxia que se genera y que afecta la microcirculación, las enzimas celulares y la función mitocondrial, lo que favorece la producción intracelular de ERO y estas a su vez desencadenan las vías de muerte celular. También se induce la generación de ERO a partir de la modificación de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) debido a la disfunción vascular promovida por la isquemia (Bonventre y Yang, 2011; Malek y Nematbakhsh, 2015).

Además, el daño isquémico activa la producción de citocinas proinflamatorias las cuales contribuyen igualmente a la formación de ERO por la vía de las enzimas NADPH oxidasa y mieloperoxidasa. Por otra parte, se ha demostrado que el proceso de isquemia activa las vías de la lipooxigenasa lo que resulta en la adhesión y activación endotelial de leucocitos, y de la ciclooxigenasa con la consecuente producción de prostaglandinas vasoconstrictoras (Zuk y Bonventre, 2016).

Sin embargo, el estado isquémico no es el único causante del daño por ERO ya que durante el proceso de reperfusión también se estimula el daño oxidativo (Kalogeris *et al.* 2012).

Por otra parte, la LRA nefrotóxica presenta varios mecanismos fisiopatológicos que dependen del agente tóxico y de su metabolismo. La nefrotoxicidad inducida por fármacos, en especial por gentamicina, se ha estudiado con profundidad debido a su amplio uso en la clínica (Yang *et al.* 2019).

El daño renal por gentamicina se produce a partir de la entrada de los aminoglucósidos a las células de los túbulos proximales renales lo que induce la formación de ERO. Los radicales libres formados durante las reacciones oxidativas, por oxidasas asociadas al citocromo P-450 y a la xantina oxidasa, pueden generar moléculas muy inestables que reaccionan químicamente con macromoléculas celulares como proteínas y ácidos nucleicos, lo que produce daño celular por modificaciones covalentes. Un segundo mecanismo es la disminución de glutatión el cual constituye un elemento esencial en la defensa antioxidante del organismo (Pérez-Barriocanal *et al.* 2000; Lopez-Novoa *et al.* 2011; Ospina *et al.* 2011).

Cambios histopatológicos inducidos por la Lesión Renal Aguda

La LRA produce cambios en las estructuras del parénquima renal que se clasifican en: 1) LTA, 2) lesión túbulointersticial y 3) glomerulonefritis (Fig.1) (Nieto-Ríos y Bello- Márquez, 2018).

Lesión tubular aguda

La LTA se refiere a los daños tubulares que tienen lugar en un 85 % de los casos durante la LRA. Es el término que se recomienda actualmente en sustitución de "necrosis tubular aguda" que aún se utiliza. El término LTA es más adecuado ya que engloba todas las características histopatológicas que pueden estar presentes en los túbulos, desde los cambios más sutiles hasta la muerte celular por diferentes vías (George y George, 2018; Martin-Sanchez *et al.* 2018; Hanif y Ramphul, 2019).

La LTA de origen isquémico y nefrotóxico se caracteriza por la muerte de las células epiteliales tubulares en el segmento proximal con un componente inflamatorio importante asociado, y alteraciones funcionales no letales de componentes claves involucrados en el transporte de agua y solutos (Alarifi *et al.* 2012).

La LTA isquémica conduce a muerte celular tubular focal, en la que se afectan longitudes relativamente cortas de los túbulos, siendo los más vulnerables los segmentos rectos de los túbulos proximales y las ramas ascendentes del asa de Henle (Kumar *et al.* 2015).

En la LTA nefrotóxica se aprecia muerte celular extensa en los segmentos de los túbulos contorneados proximales, en los túbulos contorneados distales y en el asa de Henle ascendente (Alarifi *et al.* 2012, Kumar *et al.* 2015).

La LTA en ambos casos (isquémico y nefrotóxico) comienza con la pérdida de la polaridad y del ribete en cepillo de las células epiteliales de los túbulos proximales, debido a la redistribución de las proteínas de membrana, como la enzima Na⁺K⁺ATPasa, desde la superficie basolateral a la superficie luminal, lo que altera el transporte iónico a través de las células y aumenta la liberación de sodio hacia los túbulos distales (Bonventre, 2010).

Las células tubulares afectadas, después de un tiempo prolongado de daño, mueren, por diferentes mecanismos como apoptosis, necrosis, ferroptosis y otras. Seguidamente, se produce la descamación de células viables en las que se ha alterado la localización de las moléculas de adhesión y células no viables (muertas) hacia las luces tubulares. La descamación celular hace que las zonas de la membrana basal tubular donde se encontraban las células se observen desnudas y en las luces tubulares se aprecien cilindros, formados por células descamadas y proteínas, como la fibronectina y las proteínas Tamm Horsfall (Bonventre, 2010; Hu *et al.* 2019).

Los cilindros obstruyen las luces tubulares, esto provoca un aumento de la presión intratubular que reduce la función excretora de las nefronas afectadas. También, aumenta la presión hidrostática en la cápsula de Bowman y disminuye la tasa de filtración glomerular. Además, el incremento de la presión intratubular acrecienta la fuga del filtrado glomerular hacia el espacio intersticial y los capilares peritubulares y disminuye la excreción de los productos filtrados (Bonventre, 2010; Kumar *et al.* 2015).

En la LRA de origen isquémico o nefrotóxico se pueden encontrar células inflamatorias, principalmente neutrófilos, en el intersticio peritubular, en las regiones adyacentes a las zonas de LTA (Bolisetty y Agarwal, 2009).

Lesión túbulointersticial

La lesión túbulointersticial está representada por la nefritis intersticial aguda, la cual se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio y edema en el intersticio, generalmente asociada a un deterioro agudo de la función renal y está presente en un 10 % de los casos de LRA (Fig. 1). Sus causas se asocian a alergias por medicamentos, enfermedades sistémicas o medicamentos como: antibióticos beta lactámicos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones (Fogo *et al.* 2016; Caravaca-Fontán *et al.* 2019).

El infiltrado inflamatorio celular que caracteriza a la nefritis intersticial aguda está compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos, los cuales son una fuente de citocinas, que aumentan la producción de la matriz extracelular y el número de fibroblastos intersticiales, e inducen un proceso de amplificación al reclutar más células inflamatorias y eosinófilos en el intersticio. Estos pueden disponerse de forma difusa o parcheada (por zonas) con mayor predominio en la corteza que en la médula renal. El edema intersticial es un hallazgo típico, mientras que los glomérulos y vasos son claramente normales (Moledina y Parikh, 2019).

Glomerulonefritis

La LRA con predominio de lesión glomerular se denomina glomerulonefritis y constituye solo el 5 % de las LRA (Fig. 1). Puede producirse como una glomerulonefritis proliferativa, que se desarrolla habitualmente como un síndrome nefrítico y generalmente tiene buen pronóstico, al lograrse la recuperación funcional completa. En el estudio histológico de esta enfermedad se aprecia daño severo de las paredes capilares glomerulares, como en las glomerulonefritis mediadas por anticuerpos anti membrana basal glomerular y las mediadas por inmunocomplejos (Savige *et al.* 2019).

Tratamientos de la LRA intrínseca

Las opciones terapéuticas para tratar la LRA se basan fundamentalmente en el origen multifactorial de esta patología, así como en su evolución y gravedad. Todas están encaminadas a asegurar un estado adecuado de volumen sanguíneo y presión de perfusión, controlar la creatinina sérica y el gasto urinario. Para ello, se debe discontinuar el uso de agentes nefrotóxicos, considerar el manejo en cuidados intensivos y evaluar el requerimiento de diálisis, considerar un monitoreo funcional hemodinámico, utilizar alternativas a los medios de contraste, ajustar las dosis de los medicamentos y evitar la hiperglucemia (Chávez-Hernández *et al.* 2017; Perner *et al.* 2017; Romagnoli, *et al.* 2017).

En la práctica clínica no existe un tratamiento farmacológico que evite o resuelva la LRA, por lo que es necesario identificar nuevas sustancias que prevengan la enfermedad en determinadas situaciones que favorecen su aparición. Adicionalmente, se requieren tratamientos que aceleren la regeneración de las células tubulares renales cuando la LRA se ha establecido, para de este modo impedir la evolución de la LRA hacia la enfermedad renal aguda o la ERC (Venkatachalam *et al.* 2015; Nie *et al.* 2017).

En este sentido, aun cuando se han evaluado nuevos fármacos para prevenir y tratar la LRA, estos presentan limitaciones en su uso o se encuentran en fase de estudios preclínicos y clínicos.

Basado en el hecho de que los modelos experimentales representan una herramienta importante en los avances científicos y en la evaluación de nuevos fármacos para el tratamiento de diversas patologías, se han desarrollado varios modelos experimentales que reproducen las diferentes situaciones clínicas que desencadena frecuentemente la LRA (Chatterjee, 2007; Ali *et al.* 2011; Yang *et al.* 2016).

Modelos animales de LRA

Entre los modelos de LRA más ampliamente usados se encuentran los modelos de isquemia-reperfusión (I/R) renal y los de nefrotoxicidad inducida por fármacos (Heyman *et al.* 2011; Sanz *et al.* 2013; Bao *et al.* 2018; Fiorentino y Kellum, 2018). Generalmente se emplean roedores, aunque también se han desarrollado algunos modelos en animales no roedores o en animales genéticamente modificados (Emreçan *et al.* 2006; Elgebaly *et al.* 2016).

Modelo de Isquemia-Reperfusión renal

El modelo de I/R renal se caracteriza por la interrupción del flujo sanguíneo al riñón por un tiempo determinado (isquemia) y su posterior reoxigenación durante el periodo de perfusión. La I/R renal causa LRA dependiendo del tiempo de privación de oxígeno, por lo que se han desarrollado variantes de la I/R renal con diferentes tiempos de isquemia y de perfusión (isquemia 30–60 min; perfusión: 24–48 h). Estos modelos tienen la desventaja de que requieren procedimientos quirúrgicos de cierta complejidad, lo que puede provocar mortalidad de los animales (Tirapelli *et al.* 2009; Bao *et al.* 2018).

Modelo de nefrotoxicidad inducida por fármacos

En los modelos de nefrotoxicidad inducida por fármacos la LRA se induce principalmente por la administración de antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina, o algunas drogas antitumorales como el cisplatino, que causan daño directo a las células epiteliales de los túbulos renales. Comúnmente, en estos modelos se realizan tratamientos cortos con dosis elevadas del fármaco nefrotóxico (40–200 mg/kg de gentamicina durante 4–10 d; 6–20 mg/kg de cisplatino durante 72 h) (Salgueiro y Núñez, 2016; Bao *et al.* 2018; Holditch *et al.* 2019).

La LRA inducida en modelos animales, al igual que la que se manifiesta en humanos, puede revertirse si se interrumpen a tiempo las vías de daño celular involucradas en la I/R o la nefrotoxicidad, recuperándose la función normal del riñón (Fattah y Vallon, 2018).

Los avances recientes en los modelos animales de LRA se han centrado en mejorar los modelos existentes o desarrollar nuevos modelos para su uso en estudios preclínicos, los cuales pueden ofrecer nuevas oportunidades para la intervención terapéutica en humanos. Se ha dedicado atención especial a abordar la transición de la LRA a la ERC y a reproducir situaciones clínicas especiales de alto riesgo que predisponen a la iniciación y progresión de la LRA (Sanz *et al.* 2013).

Candidatos nefroprotectores

Teniendo en cuenta el papel de las ERO en el desarrollo y progresión de la LRA, numerosas sustancias de origen sintético o natural con probados efectos antioxidantes constituyen alternativas terapéuticas prometedoras en el tratamiento y prevención de la LRA inducida por isquemia y por nefrotoxicidad (Shahreza, 2016; Boozari y Hosseinzadeh, 2017). Estos resultados se sustentan sobre la base de sus efectos para prevenir el estrés oxidativo y la inflamación asociada al mismo (Dennis y Witting, 2017).

Sustancias sintéticas

Entre las sustancias sintéticas que se han evaluado en modelos de LRA con resultados beneficiosos, se encuentran: atorvastatina, dexametasona, vitamina C, N-acetilcisteína, alopurinol y meclozina (Tabla 1).

En este contexto, se han realizado ensayos clínicos con el objetivo de reducir o evitar la LRA inducida por fármacos nefrotóxicos, sin que estos pierdan su eficacia terapéutica.

En un ensayo clínico fase II en pacientes que recibían quimioterapia de cáncer con oxaliplatino, se administró conjuntamente la dexametasona durante el tratamiento alcanzándose resultados satisfactorios (Witzig, 2017).

Por otra parte, para evitar la LRA de origen isquémico se empleó un tratamiento previo con estatinas en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, obteniéndose efectos beneficiosos (Molnar *et al.* 2011).

Sustancias de origen natural

Entre las sustancias de origen natural estudiadas en modelos de LRA se encuentran: el aceite de sésamo y extractos de Ginseng rojo coreano, semilla de uva, *Euterpe oleracea*, *Cocos nucifera* y *Acrocomia crispata* (Tabla II).

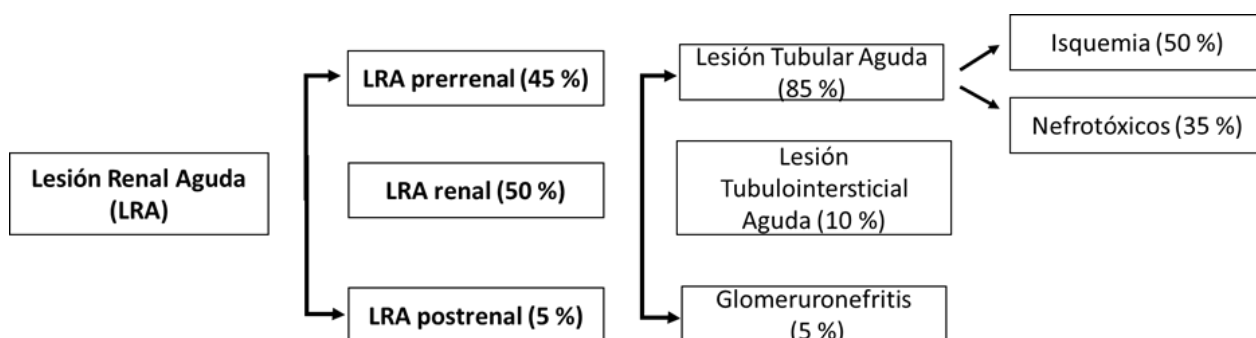


Fig. 1. Tipos de Lesión Renal Aguda (LRA). Los valores entre paréntesis se refieren al porcentaje que representa cada tipo de lesión respecto al total de pacientes con LRA.

Tabla I. Sustancias sintéticas en estudios preclínicos para el tratamiento de la LRA

Sustancia	Modelo animal	Mecanismo propuesto	Referencias
Atorvastatina	I/R	Antioxidante Antiinflamatorio	Wang <i>et al.</i> 2017; Wu <i>et al.</i> 2014; Hassan <i>et al.</i> 2018
Dexametasona	I/R, Nefrotoxicidad	Antioxidante	Turgay, 2012; Zhang <i>et al.</i> 2016; Pianta <i>et al.</i> 2017
Vitamina C	I/R, Nefrotoxicidad	Antioxidante Antiinflamatorio	Mohamed y Lasheen, 2014; Azari <i>et al.</i> 2015; El-Shafei y Saleh, 2016; Vicente-Vicente <i>et al.</i> 2017
N-acetil cisteína	I/R, Nefrotoxicidad	Antioxidante	Briguori <i>et al.</i> 2011; Weisbord <i>et al.</i> 2013; Peerapanyasut <i>et al.</i> 2019
Alopurinol	I/R, Nefrotoxicidad	Antioxidante Antiinflamatorio Antiaapoptótico	Gois <i>et al.</i> 2016; Zhou <i>et al.</i> 2016; Alirezaei <i>et al.</i> 2017
Meclozina	I/R	Antioxidante Antiinflamatorio	Kishi <i>et al.</i> 2015

Tabla II. Sustancias de origen natural en estudios preclínicos para el tratamiento de la LRA

Sustancia	Modelo animal	Mecanismo propuesto	Referencias
Aceite de sésamo	Nefrotoxicidad	Antioxidante	Hsu <i>et al.</i> 2010; Hsu <i>et al.</i> 2011
Extracto de Ginseng rojo coreano	Nefrotoxicidad	Antioxidante Antiinflamatorio	Lee <i>et al.</i> 2013; Kim <i>et al.</i> 2014
Extracto de semilla de uva	I/R, Nefrotoxicidad	Antioxidante Antiinflamatorio Antiapoptótico Vasodilatador	Wei <i>et al.</i> 2012, Olaku, 2015; Abdel-Hafez <i>et al.</i> 2017
Extracto de <i>Euterpe oleracea</i> (Arecaceae)	I/R	Antioxidante	El Morsy <i>et al.</i> 2015
Extracto de <i>Cocos nucifera</i> (Arecaceae)	Nefrotoxicidad	Antioxidante	Adaramoye <i>et al.</i> 2016; Jose <i>et al.</i> 2017
Extracto de <i>Acrocomia crispera</i> (Arecaceae)	I/R	Antioxidante Antiinflamatorio	Oyarzábal <i>et al.</i> 2019

I/R: Isquemia-reperfusión

CONCLUSIONES

La LRA es una enfermedad frecuente a nivel mundial, que conlleva a un alto grado de morbilidad y mortalidad en muchos pacientes. Los nuevos conocimientos sobre la morfofisiopatología de la enfermedad, imponen actualizar la terminología tradicional. En la actualidad, numerosos estudios han permitido identificar sustancias antioxidantes con beneficios sobre la LRA, mediante el uso de modelos animales que reproducen los cambios patológicos que tienen lugar en humanos. En este contexto actual se hace necesario abordar los nuevos enfoques sobre el desarrollo y progresión de la LRA y las nuevas alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la Dra. Lucía González Núñez, Profesora e Investigadora Titular y Profesora Consultante, de la Escuela Latinoamericana de Medicina, por la revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Hafez, S. M. N., Rifaai, R. A., & Abd Elzaher, W. Y. (2017). Mechanism of grape seeds extract protection against paracetamol renal cortical damage in male Albino rats. *Bratisl. Med. J*, 118(4), 233-242.
- Adaramoye, O. A., Azeez, A. F., & Ola-Davies, O. E. (2016). Ameliorative effects of chloroform fraction of *Cocos nucifera* L. husk fiber against Cisplatin-induced toxicity in rats. *Pharmacognosy research*, 8(2), 89-96.
- Aitken, E., Carruthers, C., Gall, L., Kerr, L., Geddes, C., & Kingsmore, D. (2013). Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM: An International Journal of Medicine*, 106(4), 323-332.
- Aksu, U., Demirci, C., & Ince, C. (2011). The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. *Controversies in Acute Kidney Injury*, 174, 119-128.
- Alarifi, S., Al-Doaiss, A., Alkahtani, S., Al-Farraj, S. A., Al-Eissa, M. S., Al-Dahmash, B., & Mubarak, M. (2012). Blood chemical changes and renal histological alterations induced by gentamicin in rats. *Saudi journal of biological sciences*, 19(1), 103-110.
- Ali, B. H., Al Za'abi, M., Blunden, G., & Nemmar, A. (2011). Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 109(4), 225-232.
- Alirezaei, A., Argani, H., Asgharpour, M., Bahadorimonfared, A., & Bakhtiyari, M. (2017). An update on allopurinol and kidney failure; new trend for an old drug. *Journal of Renal Injury Prevention*, 6(4), 297-302.
- Antón Gamero, M. & Fernández Escribano A. (2014). Daño renal agudo. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 1, 355-71.
- Anuario Estadístico de Salud. (2017). Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública, 2018.
- Azari, O., Kheirandish, R., Azizi, S., Abbasi, M. F., Chaman, S. G. G., & Bidi, M. (2015). Protective effects of hydrocortisone, vitamin C and E alone or in combination against renal ischemia-reperfusion injury in rat. *Iranian journal of pathology*, 10(4), 272-280.
- Bao, Y. W., Yuan, Y., Chen, J. H., & Lin, W. Q. (2018). Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zoological research*, 39(2), 72-86.
- Bolisetty S. y Agarwal A. (2009). Neutrophils in acute kidney injury: not neutral any more. *Kidney International* 75, 674 – 676.

- Bonventre, J. V. (2010). Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Cardiorenal syndromes in critical care* (Vol. 165, pp. 9-17). Karger Publishers.
- Bonventre, J. V., & Yang, L. (2011). Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of clinical investigation*, 121(11), 4210-4221.
- Boozari, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Natural medicines for acute renal failure: A review. *Phytotherapy research*, 31(12), 1824-1835.
- Briguori, C., Quintavalle, C., De Micco, F., & Condorelli, G. (2011). Nephrotoxicity of contrast media and protective effects of acetylcysteine. *Archives of toxicology*, 85(3), 165-173.
- Caravaca-Fontán, F., Fernández-Juárez, G., & Praga, M. (2019). Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Current opinion in critical care*, 25(6), 558-564.
- Castañer Moreno, J., Hurtado de Mendoza Amat, J., Rodríguez Batista, R., Montero González, T., Barroso Cruz, J., Joseph Planas, H., *et al.* (2017). Diagnóstico de necrosis tubular aguda en pacientes egresados fallecidos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 46(3), 256-265.
- Chatterjee, P. K. (2007). Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 376(1-2), 1-43.
- Chávez-Hernández, B. H., Alcántara-Gress, T. D., Juárez-Pichardo, J. S., & Ulibarri-Hernández, A. (2017). Lineamientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con lesión renal aguda. Revisión basada en evidencia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(3), 195-206.
- Chawla, L. S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S. L., Siew, E. D., Bagshaw, S. M., *et al.* (2017). Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 13(4), 241-257.
- Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A., & Kimmel, P. L. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *New England Journal of Medicine*, 371(1), 58-66.
- Coca, S. G., Singanamala, S., & Parikh, C. R. (2012). Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*, 81(5), 442-448.
- Dennis, J. M., & Witting, P. K. (2017). Protective role for antioxidants in acute kidney disease. *Nutrients*, 9(7), 718.
- El Morsy, E. M., Ahmed, M. A., & Ahmed, A. A. (2015). Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by açai extract preconditioning in a rat model. *Life sciences*, 123, 35-42.
- Elgebaly, H. A., Mosa, N. M., Germoush, M. O., & Brahim, A. C. (2016). The Nephro-Protective Effects of Olive Oil and Bee Honey against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rabbits. *Aljouf University Medical Journal*, 300(5765), 1-7.
- El-Shafei, R. A., & Saleh, R. M. (2016). Pharmacological effects of vitamin C & E on diclofenac sodium intoxicated rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 314-322.

- Emreçan, B., Tulukoglu, E., Bozok, S., Kestelli, M., Onem, G., Kupelioglu, A., *et al.* (2006). Effects of Iloprost and pentoxifylline on renal ischemia-reperfusion in rabbit model. *European journal of medical research*, 11(7), 295-299.
- Fattah, H., & Vallon, V. (2018). Tubular recovery after acute kidney injury. *Nephron*, 140(2), 140-143.
- Fiorentino, M., & Kellum, J. A. (2018). Improving translation from preclinical studies to clinical trials in acute kidney injury. *Nephron*, 140(2), 81-85.
- Fogo, A. B., Lusco, M. A., Najafian, B., & Alpers, C. E. (2016). AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute Interstitial Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), e35-e36.
- Gáinza De Los Rios F. (2012). Insuficiencia renal aguda. *Nefrología Al Día*, 7. 309-334.
- George, C. R. P., & George, C. R. (2018). The Rise and Fall of Acute Tubular Necrosis-An exercise in medical semiotics. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*, 35(Suppl 70), 138-142.
- Gois, P. H., Canale, D., Volpini, R. A., Ferreira, D., Veras, M. M., Andrade-Oliveira, V., *et al.* (2016). Allopurinol attenuates rhabdomyolysis-associated acute kidney injury: Renal and muscular protection. *Free Radical Biology and Medicine*, 101, 176-189.
- Hanif, M. O., & Ramphul, K. (2019). Acute Renal Tubular Necrosis. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Hassan, S. S., Rizk, A., Thomann, C., Motawie, A., Abdelfattah, S., & Ahmad, Z. (2018). Preconditioning with atorvastatin against renal ischemia–reperfusion injury in nondiabetic versus diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 97(1), 1-14.
- Heyman, S. N., Rosenberger, C., & Rosen, S. (2011). Acute kidney injury: lessons from experimental models. *Experimental Models for Renal Diseases* (Vol. 169, pp. 286-296). Karger Publishers.
- Hobson, C., Lysak, N., Huber, M., Scali, S., & Bihorac, A. (2018). Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. *Journal of vascular surgery*, 68(3), 916-928.
- Holditch, S. J., Brown, C. N., Lombardi, A. M., Nguyen, K. N., & Edelstein, C. L. (2019). Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *International journal of molecular sciences*, 20(12), E3011.
- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., *et al.* (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41(8), 1411-1423.
- Hsu, D. Z., Li, Y. H., Chu, P. Y., Periasamy, S., & Liu, M. Y. (2011). Sesame oil prevents acute kidney injury induced by the synergistic action of aminoglycoside and iodinated contrast in rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(6), 2532-2536.

- Hsu, D. Z., Liu, C. T., Li, Y. H., Chu, P. Y., & Liu, M. Y. (2010). Protective effect of daily sesame oil supplement on gentamicin-induced renal injury in rats. *Shock*, 33(1), 88-92.
- Hu, Z., Zhang, H., Yang, S. K., Wu, X., He, D., Cao, K., & Zhang, W. (2019). Emerging Role of Ferroptosis in Acute Kidney Injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 8010614.
- Jose, S. P., Asha, S., Krishnakumar, I. M., Ratheesh, M., Santhosh, S., Sandya, S., *et al.* (2017). Nephro-protective effect of a novel formulation of unopened coconut inflorescence sap powder on gentamicin induced renal damage by modulating oxidative stress and inflammatory markers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 128-135.
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International review of cell and molecular biology* (Vol. 298, pp. 229-317). Academic Press.
- Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., & Goldstein, S. L. (2012). KDIGO AKI guidelines. *Kidney Int Suppl*, 2(1), 1-138.
- Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4), c179-c184.
- Kim, Y. J., Lee, M. Y., Son, H. Y., Park, B. K., Ryu, S. Y., & Jung, J. Y. (2014). Red ginseng ameliorates acute cisplatin-induced nephropathy. *Planta medica*, 80(08/09), 645-654.
- Kishi, S., Campanholle, G., Gohil, V. M., Perocchi, F., Brooks, C. R., Morizane, R., *et al.* (2015). Meclizine preconditioning protects the kidney against ischemia–reperfusion injury. *EBioMedicine*, 2(9), 1090-1101.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. Elsevier.
- Lee, Y. K., Chin, Y. W., & Choi, Y. H. (2013). Effects of Korean red ginseng extract on acute renal failure induced by gentamicin and pharmacokinetic changes by metformin in rats. *Food and chemical toxicology*, 59, 153-159.
- Lewington, A. J., Cerdá, J., & Mehta, R. L. (2013). Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney international*, 84(3), 457-467.
- Lombardi, R., Ferreira, A., Claire-Del Granado, R., Burdmann, E. A., Rosa-Diez, G., Yu, L., *et al.* (2019). EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PloS one*, 14(11), e0224655.
- Lopez-Novoa, J. M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A. I., & Lopez-Hernandez, F. J. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international*, 79(1), 33-45.
- Malek, M., & Nematbakhsh, M. (2015). Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *Journal of renal injury prevention*, 4(2), 20-27.

- Martin-Sanchez, D., Poveda, J., Fontecha-Barriuso, M., Ruiz-Andres, O., Sanchez-Niño, M. D., Ruiz-Ortega, M., *et al.* (2018). Targeting of regulated necrosis in kidney disease. *Nefrología (English Edition)*, 38(2), 125-135.
- Mohamed, A. E. H. A., & Lasheen, N. N. (2014). Comparative study on the protective role of vitamin C and L-arginine in experimental renal ischemia reperfusion in adult rats. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 6(3), 153-165.
- Moledina, D. G., & Parikh, C. R. (2019). Differentiating Acute Interstitial Nephritis from Acute Tubular Injury: A Challenge for Clinicians. *Nephron*, 1-6.
- Molnar, A. O., Coca, S. G., Devereaux, P. J., Jain, A. K., Kitchlu, A., Luo, J., *et al.* (2011). Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(5), 939-946.
- Moore, P. K., Hsu, R. K., & Liu, K. D. (2018). Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(1), 136-148.
- Nie, S., Tang, L., Zhang, W., Feng, Z., & Chen, X. (2017). Are there modifiable risk factors to improve AKI? *BioMed research international*, 2017, 5605634.
- Nieto-Ríos, J. F., & Bello-Márquez, D. C. (2018). LESIÓN RENAL AGUDA. *Memorias XVIII Curso de Actualización en Medicina Interna*. Editorial Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/publication/324243772>. Consultado en noviembre 2019.
- Nieto-Ríos, J. F., Vega-Miranda, J., & Serna-Higuaita, L. M. (2016). Insuficiencia renal aguda inducida por rabiomiolisis. *Iatreia*, 29(2), 157-169.
- Olaku, O. O., Ojukwu, M. O., Zia, F. Z., & White, J. D. (2015). The role of grape seed extract in the treatment of chemo/radiotherapy induced toxicity: a systematic review of preclinical studies. *Nutrition and cancer*, 67(5), 730-740.
- Ospina, C. A. C., Ramírez, G. M. G., Monroy, J. C. S., Angulo, D. L. G., Higuera, A. Y. J., Barajas, L. F. R., Barrera, J. N. S. (2011). Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. *Revista Médicas UIS*, 24(1), 7-12.
- Oyarábal-Yera, A., Rodríguez-Salgueiro, S., Merino-García, N., Ocaña-Nápoles, L., González-Núñez, L., Mena-Valdés, L., *et al.* (2019). Protective effects of D-005, a lipid extract from *Acrocomia crisper* fruits, against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *Kidney Research and Clinical Practice*, 38(4), 462-471.
- Pascual, J., Tenorio, M. T., & Liaño, F. (2009). Fracaso renal agudo parenquimatoso. *Avendaño LH. Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana, 765-774.
- Peerapanyasut, W., Kobroob, A., Palee, S., Chattipakorn, N., & Wongmekiat, O. (2020). Bisphenol A aggravates renal ischemia-reperfusion injury by disrupting mitochondrial homeostasis and N-acetylcysteine mitigates the injurious outcomes. *IUBMB life*, 72(4):758-770.

- Pérez-Barriocanal, F., Morales, A., & Arévalo, M. (2000). Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos. *Nefrología*, 20(5), 408-414.
- Perner, A., Prowle, J., Joannidis, M., Young, P., Hjortrup, P. B., Pettilä, V. (2017). Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 43, 807–815.
- Pianta, T. J., Pickering, J. W., Succar, L., Chin, M., Davidson, T., Buckley, N. A., *et al.* (2017). Dexamethasone modifies cystatin c-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney and Blood Pressure Research*, 42(1), 62-75.
- Pol, P. T., Galán, C. R., Villanueva, J. M., Martínez-Cambor, P., & López-Herce, J. (2015). Daño renal agudo grave en niños críticos: epidemiología y factores pronósticos. *Anales de Pediatría* 83, 6, pp. 367-375.
- Romagnoli, S. M., William, R., Clark, M. D., Zaccaria, Ricci, M. D., Claudio Ronco, M. D. (2017). Renal Replacement Therapy for AKI. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*.
- Salgueiro, S. R., & Núñez, L. G. (2016). Animal models mimicking aminoglycoside-induced renal damage. *Journal of nephro pharmacology*, 5(1), 1-3.
- Sanz, A. B., Sanchez-Niño, M. D., Martin-Cleary, C., Ortiz, A., & Ramos, A. M. (2013). Progress in the development of animal models of acute kidney injury and its impact on drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 8(7), 879-895.
- Savige, J., Duke, G., Pesce, F., & Gesualdo, L. (2019). Acute Glomerulonephritis. In *Critical Care Nephrology* (pp. 275-282).
- Sawhney, S., & Fraser, S. D. (2017). Epidemiology of AKI: utilizing large databases to determine the burden of AKI. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(4), 194-204.
- Shahreza, F. D. (2016). Mechanistic impact of renal tubular cell protection by antioxidants. *Annals of Research in Antioxidants*, 1(1).
- Tenorio Cañamás, M. T., Galeano Álvarez, C., Rodríguez Mendiola, N., & Liaño García, F. (2010). Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología*, 3(2), 16-32.
- Tirapelli, L. F., Barione, D. F., Trazzi, B. F. D. M., Tirapelli, D. P. D. C., Novas, P. C., Silva, C. S., *et al.* (2009, December). Comparison of two models for evaluation histopathology of experimental renal ischemia. *Transplantation Proceedings* (Vol. 41, No. 10, pp. 4083-4087). Elsevier.
- Turgay, M., Turgay, F., Devrim, E., Kucuksahin, O., Caydere, M., & Durak, I. (2012). The effects of dexamethasone on oxidant/antioxidant status in kidneys of rats administered mercuric chloride. *Bratislavske lekarske listy*, 113(1), 10-13.
- Venkatachalam, M. A., Weinberg, J. M., Kriz, W., & Bidani, A. K. (2015). Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(8), 1765-1776.
- Vicente-Vicente, L., Casanova, A. G., Hernández-Sánchez, M. T., Pescador, M., Lopez-Hernandez, F. J., & Morales, A. I. (2017). A systematic meta-analysis on the efficacy of pre-

clinically tested nephroprotectants at preventing aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicology*, 377, 14-24.

- Wang, Q., Su, Y. Y., Li, Y. Q., Zhang, Y. F., Yang, S., Wang, J. L., & Li, H. Y. (2017). Atorvastatin alleviates renal ischemia-reperfusion injury in rats by promoting M1-M2 transition. *Molecular medicine reports*, 15(2), 798-804.
- Wei, R., Ding, R., Tang, L., & Wang, Y. (2012). Grape seed proanthocyanidin extract reduces renal ischemia/reperfusion injuries in rats. *The American journal of the medical sciences*, 343(6), 452-457.
- Weisbord, S. D., Gallagher, M., Kaufman, J., Cass, A., Parikh, C. R., Chertow, G. M., *et al.* (2013). Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(9), 1618-1631.
- Witzig, T. E., Johnston, P. B., LaPlant, B. R., Kurtin, P. J., Pederson, L. D., Moore Jr, D. F., *et al.* (2017). Long-term follow-up of chemoimmunotherapy with rituximab, oxaliplatin, cytosine arabinoside, dexamethasone (ROAD) in patients with relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results of a study of the Mayo Clinic Cancer Center Research Consortium (MCCRC) MC0485 now known as academic and community cancer research united (ACCRU). *American journal of hematology*, 92(10), 1004-1010.
- Wu, K., Lei, W., Tian, J., & Li, H. (2014). Atorvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion in rats. *BMC nephrology*, 15(1), 14.
- Yang, X., Zhong, H., Xu, C., & Xu, G. (2019). Spotlights on Antibiotic-induced Acute Kidney Injury: The Evidence to Date. *Iranian journal of kidney diseases*, 13(1), 10-20.
- Yang, Y., Song, M., Liu, Y., Liu, H., Sun, L., Peng, Y., *et al.* (2016). Renoprotective approaches and strategies in acute kidney injury. *Pharmacology & therapeutics*, 163, 58-73.
- Zhang, J., Xia, J., Zhang, Y., Xiao, F., Wang, J., Gao, H., *et al.* (2016). HMGB1-TLR4 signaling participates in renal ischemia reperfusion injury and could be attenuated by dexamethasone-mediated inhibition of the ERK/NF- κ B pathway. *American journal of translational research*, 8(10), 4054-4067.
- Zhou, J. Q., Qiu, T., Zhang, L., Chen, Z. B., Wang, Z. S., Ma, X. X., & Li, D. (2016). Allopurinol preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting HMGB1 expression in a rat model. *Acta chirurgica brasileira*, 31(3), 176-182.
- Zuk, A., & Bonventre, J. V. (2016). Acute kidney injury. *Annual review of medicine*, 67, 293-307.