

ARTICULO DE INVESTIGACION

EFFECTOS DEL D-005, EXTRACTO LIPÍDICO DEL FRUTO DE *ACROCOMIA CRISPA*, SOBRE LOS GLOMÉRULOS DE RATAS SOMETIDAS A ISQUEMIA-REPERFUSIÓN RENAL

EFFECTS OF D-005, LIPID EXTRACT FROM *ACROCOMIA CRISPA*'S FRUITS, ON THE GLOMERULI OF RATS SUBJECTED TO RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



Virginia Villanueva Espinosa^a (<https://orcid.org/0000-0002-5354-3151>)
Sandra Rodríguez Salgueiro^{a,b} (<https://orcid.org/0000-0003-3341-128X>)
Lucía González Núñez^a (<https://orcid.org/0000-0003-0948-1114>)
Ambar Oyarzábal Yera^a (<https://orcid.org/0000-0003-3014-5457>)
Juan F. Infante Bourzac^c (<https://orcid.org/0000-0002-6369-8608>)
Vivian Molina Cuevas^a (<https://orcid.org/0000-0003-0706-5547>)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, Cuba. Biocubafarma.

^b Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM), La Habana, Cuba.

^c Instituto Finlay de Vacunas, La Habana, Cuba. Biocubafarma.

*sandra.rodriguez@cnic.cu

Recibido: 24 de febrero de 2023;

Aceptado: 01 de marzo de 2023;

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) inducida por isquemia-reperfusión (I/R) renal generalmente conlleva a un daño a nivel glomerular asociado a la lesión tubular característica de esta enfermedad. El D-005, extracto lipídico obtenido del fruto de *Acrocomia crispa*, previene la lesión tubular inducida por I/R renal. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del D-005 sobre los cambios histomorfométricos en glomérulos de riñones de ratas sometidas a I/R renal. Se emplearon 42 ratas machos Sprague-Dawley distribuidas en siete grupos: un grupo sin daño (control negativo) y seis grupos sometidos a I/R renal, tratados previamente con: vehículo (control positivo), D-005 (25, 100, 200 y 400 mg/kg) y Dexametasona (3 mg/kg). La I/R renal consistió en 30 min de isquemia bilateral y 24 h de reperfusión. Los riñones se procesaron según la técnica histológica general. Se estudió la morfología y morfometría glomerular usando el programa Image J. El grupo control negativo se caracterizó por presentar una estructura glomerular dentro de los parámetros normales, mientras que el control positivo presentó engrosamiento de la capa parietal de la cápsula de Bowman, dilatación vascular con segmentación del penacho capilar, sinequias y estrechamiento del espacio de Bowman; así como disminución del área glomerular. El D-005 (25-400 mg/kg) disminuyó los daños glomerulares causados por la I/R renal e indujo la restauración del área glomerular. En conclusión, los tratamientos orales únicos con D-005 previnieron los cambios histopatológicos glomerulares inducidos por I/R renal, lo que puede estar asociado a los hallazgos previos de protección tubular, así como a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de esta sustancia.

Palabras clave: Isquemia-reperfusión renal, glomérulo, *Acrocomia crispa*, D-005, morfometría, ratas.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) induced by renal ischemia-reperfusion (I/R) generally leads to glomerular damage associated with the tubular injury characteristic of this disease. D-005, a lipid extract obtained from the fruit of *Acrocomia crispa*, prevents renal I/R-induced tubular injury. The aim of this work was to evaluate the effect of D-005 on histomorphometric changes in glomeruli of rat kidneys subjected to renal I/R. Forty-two male Sprague-Dawley rats were distributed into seven groups: a non-damaged group (negative control) and six groups subjected to renal I/R, previously treated with: vehicle (positive control), D-005 (25, 100, 200 and 400 mg/kg) and Dexamethasone (3 mg/kg). Renal I/R consisted on 30 min of bilateral ischemia and 24 h of reperfusion. Kidneys were processed according to the general histological technique. Glomerular morphology and morphometry were studied using Image J software. Negative control group was characterized by the presence of a glomerular structure within normal parameters, while positive control group showed thickening of the Bowman's capsule parietal layer, vascular dilation with segmentation of the capillary tuft, synechia and narrowing of Bowman's space; as well as decrease of glomerular area. D-005 (25-400 mg/kg) diminished glomerular injuries caused by renal I/R and induced restoration of glomerular area. In conclusion, single oral treatments with D-005 prevented glomerular histopathological changes induced by renal I/R, which could be associated with previous findings of tubular protection, as well as the antioxidant and anti-inflammatory properties of this substance.

Keywords: Renal ischemia-reperfusion, glomerulus, *Acrocomia crispa*, D-005, morphometry, rats.

INTRODUCCION

La lesión renal aguda (LRA) se caracteriza por cambios en la fisiopatología renal, siendo notable la disminución rápida del filtrado glomerular, lo que pone en peligro la vida del paciente si no se trata adecuadamente (Yan *et al.*, 2021). A nivel mundial se presenta en el 30-70 % de los pacientes graves, con una mortalidad hospitalaria del 50 % (Lewington *et al.* 2013; Hoste *et al.* 2015; Moore *et al.* 2018; Lombardi *et al.* 2019). En Cuba, las afecciones renales constituyen la 12^{ma} causa de muerte (Anuario Estadístico de Salud del 2020), donde la mortalidad por LRA es del 33,6 % (Castañer *et al.* 2017).

La isquemia-reperusión (I/R) renal provoca LRA debido a la hipoxia, lo que conduce a la liberación de especies reactivas del oxígeno (ERO) y mediadores inflamatorios, que se asocian con alteraciones histopatológicas a nivel tubular principalmente, aunque se han descrito cambios sutiles en los glomérulos (Zuk y Bonventre, 2016; Chihanga *et al.* 2018). El estudio histopatológico de los glomérulos es importante para comprender mejor la fisiopatología de la LRA, en donde ocurre daño funcional a nivel glomerular, el cual puede conducir a una insuficiencia renal y al desarrollo de una enfermedad renal crónica, una condición en la que la supervivencia depende de la diálisis o el trasplante renal (Nasri, 2019).

Actualmente, a pesar del aumento de la morbi-mortalidad por LRA, aún no se dispone de tratamientos preventivos, por lo que la comunidad científica internacional continúa la búsqueda de sustancias potencialmente protectoras de la LRA. En la última década, diversos investigadores han demostrado que sustancias de origen natural con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias son los mejores candidatos para el tratamiento y/o la prevención de la LRA inducida por I/R renal (Venkatachalam *et al.* 2015; Rabb *et al.* 2016; Mahi-Birjand *et al.* 2020).

El D-005, extracto lipídico saponificado obtenido del fruto de *Acrocomia crispera*, palma endémica de Cuba perteneciente a la familia Arecaceae, contiene una mezcla reproducible de ácidos grasos, principalmente láurico, oleico, mirístico y palmítico, mientras el palmitoleico, caprílico, cáprico, y esteárico se encuentran en menores concentraciones (Sierra *et al.* 2014). En correspondencia con su composición química esta sustancia ejerce efectos antioxidantes y antiinflamatorios demostrados en estudios previos *in vitro* e *in vivo* (Pérez *et al.* 2016, 2017; Oyarzábal *et al.* 2020; Oyarzábal *et al.* 2021 a, b; Rodríguez-Salgueiro *et al.* 2021).

El D-005 previene la LRA inducida por I/R renal, evidenciado mediante la disminución de las concentraciones séricas de derivados nitrogenados (creatinina, ácido úrico y urea), del daño histopatológico de los túbulos renales, y los procesos oxidativos a nivel celular (Oyarzábal *et al.* 2018, 2019).

Teniendo en cuenta los resultados previos de protección funcional e histológica a nivel tubular que ejerció el D-005 en ratas sometidas a I/R renal, es posible suponer que esta sustancia pueda también prevenir el daño a nivel glomerular. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del D-005 sobre los cambios histomorfométricos en glomérulos de riñones de ratas sometidas a I/R renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon 42 ratas machos Sprague-Dawley (250-300 g) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, La Habana), las cuales se mantuvieron en un Bioterio, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y temperatura de 20-25 °C. La alimentación diaria fue con dieta estándar (CENPALAB) y agua corriente *ad libitum*.

El manejo de los animales se realizó de acuerdo con las normas establecidas y los principios éticos para el uso de animales de laboratorio recomendados en los lineamientos internacionales y en la República de Cuba, "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos 039/2004"; así como los aspectos específicos plasmados en el Manual de Calidad y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Centro de Productos Naturales perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), La Habana, Cuba.

Los animales se distribuyeron en siete grupos: un grupo control negativo (sin daño) y seis grupos sometidos a I/R renal: un control positivo tratado con el vehículo (Tween 65/H₂O 2 %), cuatro grupos tratados con D-005 (25, 100, 200 y 400 mg/kg) y uno con Dexametasona (3 mg/kg), como sustancia de referencia.

El D-005 (Centro de Productos Naturales, CNIC, La Habana, Cuba) se administró por vía oral en forma de suspensión en Tween 65/H₂O (2 %), mientras que la Dexametasona, por vía intraperitoneal (i.p), disuelta en tampón citrato de sodio 0,1 mol/L (pH 4,2). Ambas sustancias se administraron 1 h antes de inducir la I/R renal.

Inducción de la isquemia/reperfusión renal

Los animales se sometieron a un ayuno de 12 h y se anestesiaron con tiopental sódico (30 mg/kg, i.p). Una vez anestesiados se les realizó una incisión en la línea media, previo rasurado y desinfección del campo operatorio y seguidamente se colocaron en una mesa caliente para mantener la temperatura corporal durante la realización de la laparotomía. A continuación, se localizaron ambos paquetes vasculares renales y una vez identificados se realizó la oclusión de los mismos empleando pinzas microvasculares. Transcurridos 30 min se retiraron las pinzas permitiendo la reperfusión del flujo sanguíneo durante 24 h. Posteriormente, para su eutanasia, se anestesiaron previamente con tiopental sódico (30 mg/kg) y a continuación se desangraron por la aorta abdominal y se colectaron los riñones para el análisis histológico.

Procesamiento histológico

Los riñones se seccionaron mediante un corte sagital a través del hilo, se fijaron por inmersión en formol tamponado 4 %, se deshidrataron en disoluciones de etanol a concentraciones ascendentes (70 %-100 %). Se incluyeron en bloques de parafina y se obtuvieron secciones finas de 3-5 μm de grosor mediante un micrótomo Sakura. Las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina.

Análisis histomorfométrico

Se analizaron las imágenes de 10 campos histológicos ubicados a distancias regulares desde el polo superior al inferior de cada riñón, obtenidas mediante una cámara digital Canon EOS 1000 D#2, acoplada a un microscopio óptico Zeiss Primo Star, a 64 X. En cada imagen se evaluó el estado de los glomérulos renales y se procedió a la descripción histopatológica. Se seleccionaron los glomérulos que se encontraban completamente en el campo histológico y con límites definidos. Se midió el área total de los glomérulos o corpúsculos renales, bordeando la cápsula de Bowman, mediante el uso de la herramienta polígono del programa de morfometría computarizada Image J versión 1.39U (Fig. 1).

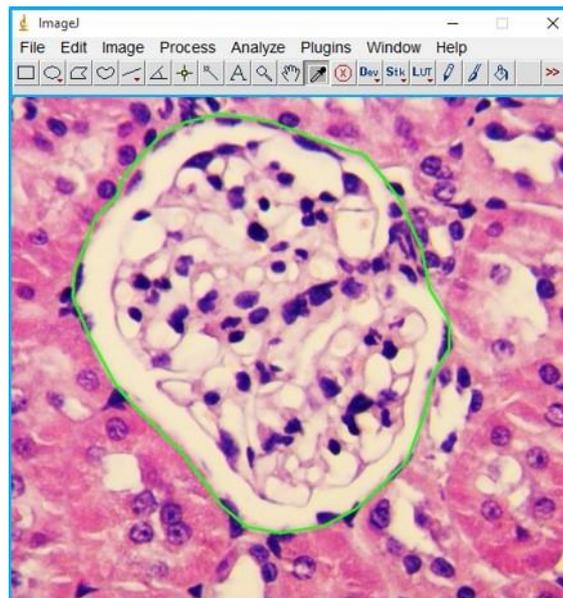


Fig. 1. Delimitación del área de un corpúsculo renal (línea verde) mediante la herramienta polígono del programa Image J versión 1.39U.

Procesamiento estadístico

Los datos se procesaron mediante el programa Graph Pad Prism versión 5.0 para Windows. Se determinaron los valores de media y error estándar de la media mediante estadística descriptiva. Se realizaron comparaciones entre los grupos control negativo y tratados con respecto al control positivo mediante la prueba de la U de Mann Whitney. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el análisis histológico de las secciones de riñón del grupo control negativo se observó la estructura glomerular normal, caracterizada por ovillos de capilares y mesangio escaso, con 2-3 núcleos por zona mesangial. Los glomérulos estaban rodeados por la cápsula de Bowman, constituida por un epitelio simple

plano (hoja parietal), separada de la hoja visceral por el espacio de Bowman, formando así los corpúsculos renales (Fig. 2A). El área glomerular promedio fue de $11\,978,00 \pm 513,2 \mu\text{m}^2$ (Fig. 3), en correspondencia con los parámetros normales de las ratas Sprague-Dawley machos adultos (Hassan *et al.* 2019).

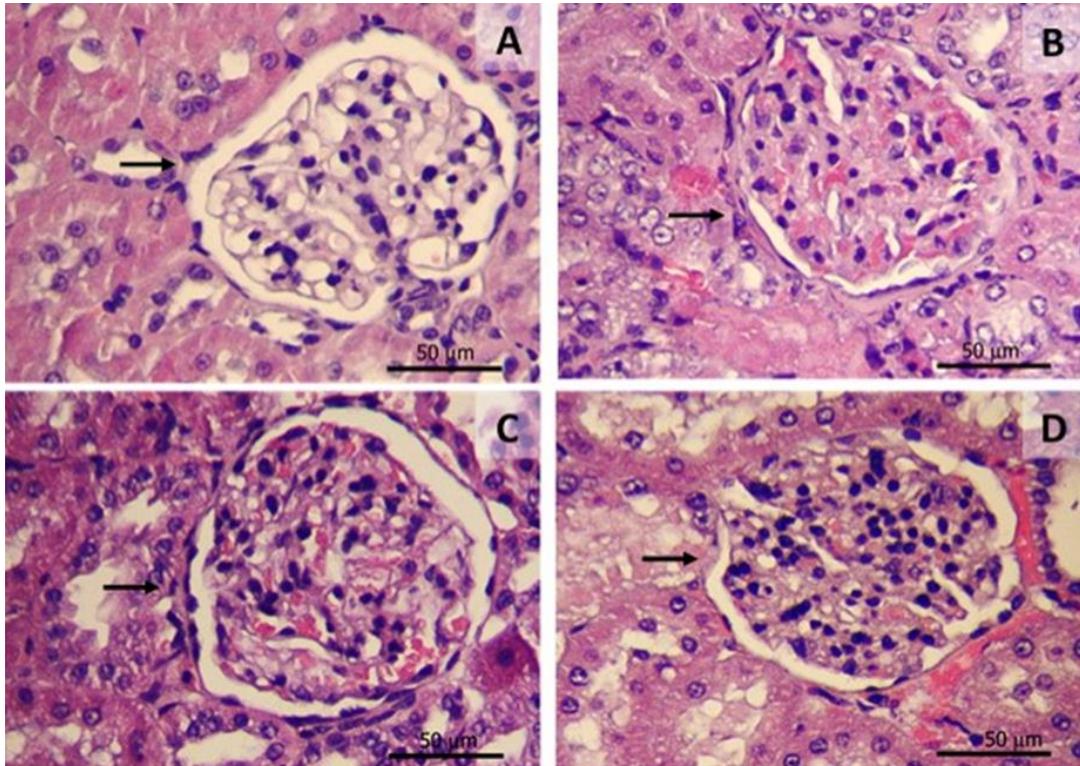


Fig. 2. Corteza renal de ratas Sprague-Dawley. Tinción de Hematoxilina y eosina. A) Control negativo, B) Control positivo (isquemia-reperfusión), C) D-005 100 mg/kg, D) Dexametasona (3 mg/kg). Flechas: glomerulos.

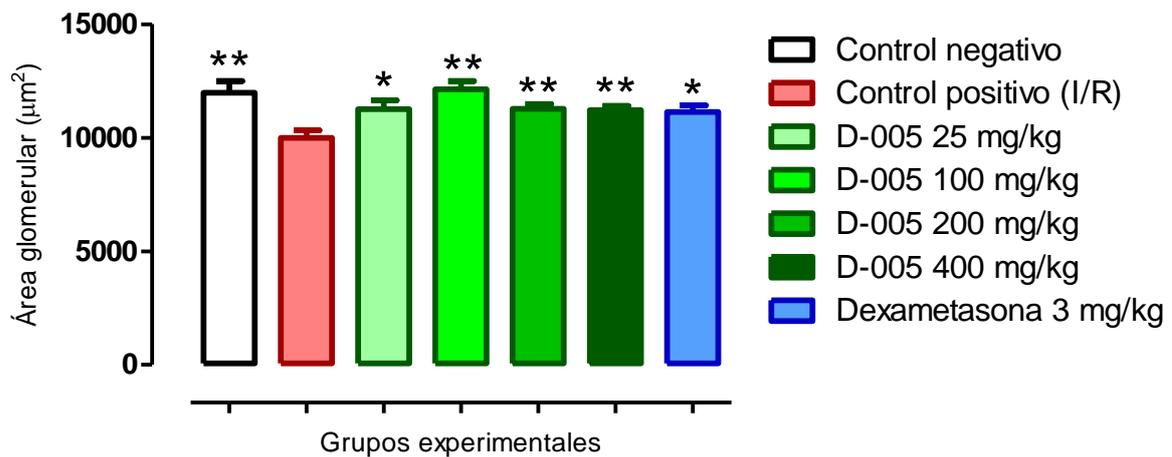


Fig. 3. Efecto del D-005 sobre el área glomerular. I/R isquemia reperfusion renal. Comparación respecto al grupo control positivo; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (Prueba U de Mann Whitney).

En el grupo control positivo (sometido a I/R renal) el corpúsculo renal presentó engrosamiento de la cápsula de Bowman, dilatación vascular con segmentación del ovillo capilar, aumento del mesangio a expensas de la matriz mesangial, sinequias (adherencias del ovillo a la cápsula de Bowman) y estrechamiento del espacio de Bowman (Fig. 2B). En este grupo el área glomerular disminuyó significativamente respecto al control negativo ($9\,987,00 \pm 341,7 \mu\text{m}^2$; $p=0,0070$) (Fig. 3).

Este resultado confirma lo obtenido por otros autores en condiciones experimentales similares a las nuestras (Salahshoor *et al.* 2019; Kostina *et al.* 2021). El daño glomerular se relaciona con la afectación de las estructuras tubulares, como evento primario del daño por I/R renal, demostrada en estudios previos (Oyarzábal *et al.* 2018, 2019). En este modelo, el desequilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno y nutrientes a nivel local, junto con la acumulación de moléculas tóxicas en las células tubulares dañadas, inicia una lesión tubular y endotelial que conduce a la disfunción renal (Han *et al.* 2019).

El D-005 (25-400 mg/kg) disminuyó los cambios glomerulares provocados por la I/R renal; se apreció la cápsula de Bowman con epitelio simple plano, separada del ovillo capilar por el espacio de Bowman y conservación del mesangio (Fig. 2C). Además, desde la dosis mínima evaluada (25 mg/kg), aumentó significativamente el área glomerular con respecto al grupo control positivo (Fig. 3).

Teniendo en cuenta que la reducción del tamaño de los glomérulos conlleva a trastornos de la filtración glomerular (Fogo *et al.* 2016); la conservación de estas estructuras, tras la administración del D-005, indica una mejoría de la función renal. En este sentido, este resultado se relaciona con estudios previos, en las mismas condiciones experimentales, en donde el D-005 previno el aumento de los niveles sanguíneos de urea, creatinina y ácido úrico, lo que evidencia recuperación de la filtración glomerular y, por ende, de la función renal (Oyarzábal *et al.* 2018, 2019).

El estrés oxidativo tiene un papel clave en la patogénesis de las lesiones tubulares y glomerulares inducidas por la I/R renal, que resultan en la disfunción del órgano, por lo que la protección glomerular que ejerce el D-005, también podría estar relacionada con sus efectos antioxidantes y la protección de los túbulos renales que ejerció el D-005 en este modelo experimental (Oyarzábal *et al.* 2018, 2019), lo cual se encuentra en correspondencia con los efectos demostrados para otros extractos naturales obtenidos de diversas plantas (Gheitasi *et al.* 2020, Asgharpour *et al.* 2020, Ala *et al.* 2022).

Por otra parte, los efectos del D-005 sobre los glomérulos también podrían atribuirse a su acción inhibitoria sobre la actividad enzimática de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), demostrada previamente *in vitro* (Pérez *et al.* 2016); ya que durante la I/R renal la COX-2 se expresa de manera marcada en el riñón, en donde contribuye al aumento de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. En este sentido, estudios previos demuestran que los inhibidores de la COX-2 reducen la inflamación y el estrés oxidativo asociado (Moro *et al.* 2017).

De manera similar, otros extractos vegetales con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, como el obtenido de la planta *Potentilla fulgens* y la piperina de *Piper nigrum*, previenen la contracción de los glomérulos renales de ratas sometidas a I/R renal (Morsy *et al.* 2020, Yaris y Deveci, 2021).

La Dexametasona (3 mg/kg), sustancia de referencia de este estudio, previno los cambios histopatológicos glomerulares provocados por la I/R renal e indujo el restablecimiento del área glomerular, si bien aún se encontraron signos de daño (Figuras 2D y 3). En concordancia con este resultado, en estudios previos, la Dexametasona también restableció las variables de bioquímica clínica y protegió los túbulos renales dañados por la I/R renal, aunque en menor grado que el D-005. Vale señalar la mayor protección que ejerce el D-005 respecto a la Dexametasona, tanto a nivel tubular como glomerular, lo que representa una ventaja adicional para esta nueva sustancia (Oyarzábal *et al.* 2018, 2019).

Esta investigación demuestra el efecto nefroprotector del D-005 sobre los cambios histopatológicos a nivel glomerular inducidos por I/R renal en ratas, posiblemente asociado a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

CONCLUSIONES

Los tratamientos orales únicos con D-005 previnieron los cambios histopatológicos glomerulares inducidos por I/R renal, lo que puede estar asociado a los hallazgos previos de protección tubular, así como a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de esta sustancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ala, M., Khoshdel, M. R. F., & Dehpour, A. R. (2022). Empagliflozin enhances autophagy, mitochondrial biogenesis, and antioxidant defense and ameliorates renal ischemia/reperfusion in nondiabetic rats. *Oxidat. Med. Cell Longevity*, 2022, 1197061.
- Asgharpour, M., Tolouian, A. C., Bhaskar, L. V., Tolouian, R., & Massoudi, N. (2020). Herbal antioxidants and renal ischemic-reperfusion injury; an updated review. *J. Nephropharmacol.*, 10(1).
- Bacallao R, Mañalich R, Galvizo K. (2016). Fisiología y exploración funcional renal. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, Cuba, 300 pp.
- Boozari, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Natural medicines for acute renal failure: A review. *Phyther. Res.*, 31(12), 1824-1835.

- Castañer, M. J., Hurtado de Mendoza, A. J., Rodríguez, B. R., Montero, G. T., Barroso, C. J., Joseph, P. H. *et al.* (2017). Diagnóstico de necrosis tubular aguda en pacientes egresados fallecidos. *Rev. Cubana Med. Militar*, 46(3), 256-265.
- Chihanga, T., Ma, Q., Nicholson, J. D., Ruby, H. N., Edelmann, R. E., Devarajan, P., & Kennedy, M. A. (2018). NMR spectroscopy and electron microscopy identification of metabolic and ultrastructural changes to the kidney following ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol-Renal Physiol.*, 314(2), F154-F166.
- Fogo, A. B., Lusco, M. A., Najafian, B., & Alpers, C. E. (2016). *AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute Interstitial Nephritis*. *Am. J. Kidney Dis*, 67(6), e35-e36.
- Gheitasi, I., Azizi, A., Omidifar, N., & Doustimotlagh, A. H. (2020). Renoprotective effects of *Origanum majorana* methanolic L and carvacrol on ischemia/reperfusion-induced kidney injury in male rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.*, 2020, Article ID 9785932.
- Han, S. J. & Lee, S. J. (2019) Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 38(4), 427-440.
- Hassan, S. S., Rizk, A., Thomann, C., Motawie, A., Abdelfattah, S., & Ahmad, Z. (2019). Preconditioning with atorvastatin against renal ischemia–reperfusion injury in nondiabetic versus diabetic rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 97(1), 1-14.
- Hobson, C., Lysak, N., Huber, M., Scali, S., & Bihorac, A. (2018). Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. *J. Vasc. Surg.*, 68(3), 916-928.
- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D., *et al.* (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.*, 41(8), 1411-1423.
- Kirkby, N. S., Sampaio, W., Etelvino, G., Alves, D. T., Anders, K. L., Temponi, R. *et al.* (2018). Cyclooxygenase-2 selectively controls renal blood flow through a novel PPAR β/δ -dependent vasodilator pathway. *Hypertension*, 71(2), 297-305.
- Kostina DA, Pokrovskaya TG, Poltev VY (2021) Renoprotective effect of carbamylated darbepoetin and udenafil in ischemia-reperfusion of rat kidney due to the effect of preconditioning and inhibition of nuclear factor kappa B. *Res. Results Pharmacol.*, 7(1): 1–19.
- Lewington, A. J. P., Cerdá, J., & Mehta, R. L. (2013). Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 84(3), 457-467.
- Lombardi, R., Ferreira, A., Claire-del Granado, R., Burdmann, E. A., Rosa-Diez, G., & Yu, L. (2019). EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PloS One*, 14(11).
- Mahi-Birjand, M., Yaghoubi, S-, Abdollahpour-Alitappeh, M., Keshtkaran, Z., Bagheri, N., Pirouzi, A, *et al.* (2020). Protective effects of pharmacological agents against aminoglycoside-induced nephrotoxicity: A systematic review. *Expert Opin. Drug Saf.*, 19(2), 167-186.
- Moro, M. G., Sanchez, P. K. V., Lupepsa, A. C., Baller, E. M., & Franco, G. C. N. (2017). Biología de la ciclooxigenasa en la función renal–Revisión de la literatura. *Rev. Colombiana Nefrol.*, 4(1), 27-37.
- Morsy, M. A., El-Daly, M., Shnaf, A. S. A., Mansour, S. W., & Ibrahim, A. R. N. (2020). Protective mechanisms of piperine against renal ischemia–reperfusion injury in rats. *Pharmacog. Magazine*, 16(70), 425.
- Moore, P. K., Hsu, R. K., & Liu, K. D. (2018). Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.*, 72(1), 136-148.
- Nasri H. (2019); Acute kidney success versus acute kidney injury. *J Renal Endocrinol.*, 5: e01.
- Nie, S., Tang, L., Zhang, W., Feng, Z., & Chen, X. (2017). Are there modifiable risk factors to improve AKI? *Biomed. Res Int.*, 5605634.
- Oyarábal Yera A., Rodríguez Salgueiro S., Pérez MF, Breña G., Cabrera L., Medina J.A., Molina Cuevas V. (2020) Efectos antiinflamatorios del D-005 en el modelo del granuloma inducido por algodón en ratas. *Actas de congreso Morfovirtual 2020*. Disponible en: <http://actasdecongreso.sld.cu/ID=3674>.
- Oyarábal Yera, A., Pérez Guerra, Y., Jiménez Despaigne, S., & Molina Cuevas, V. (2021). Efectos del D-005, extracto lipídico del fruto de *Acrocomia crispa*, sobre el estrés oxidativo inducido por tetracloruro de carbono en ratas. *Rev. CENIC Cienc. Biol.*, 52(2), 137-145.
- Oyarábal A., Ravelo Y., Pérez Y., Mena L., Zamora Z., Jiménez S., Goicochea E., Molina V. Anti-inflammatory effects of the *Acrocomia crispa* (Corojo palm) fruits lipid extract. (2020). SIIC Salud (i) Ciencia-Órgano oficial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Disponible en: <https://www.siic.salud.com/des/expertocompleto.php/164082>
- Oyarábal, Y. A., Rodríguez, S. S., García, N. M., Ocaña, N. L., García, N. L., Mena, V. L., *et al.* (2018). Efecto nefroprotector del D-005, extracto lipídico del fruto de *Acrocomia crispa*, en un modelo de

- isquemia-reperusión renal en ratas. Actas de congreso, Morfovirtual 2018. Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/view/316>
- Oyarábal-Yera, A., Rodríguez-Salgueiro, S., Merino-García, N., Ocaña-Nápoles, L., González-Núñez, L., & Mena-Valdés, L. (2019). Protective effects of D-005, a lipid extract from *Acrocomia crispera* fruits, against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 38(4), 462-471.
- Pérez, Y., Oyarábal, A., Sierra, R., Más, R., Molina, V., Jiménez, S., et al. (2016). Oral administration of D-005, a lipid extract from Corojo palm (*Acrocomia crispera*) fruits, attenuates testosterone induced prostate enlargement and increased oxidative stress in rats. *Acad. J. Pharm. Pharmacol.*, 4(1): 010-015.
- Rabb, H., Matthew, D. G., Dianne, B. McKay., Sundararaman, S., Pickkers, P. *et al.* (2016). Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 27, 371-379.
- Ratliff, B. B., Abdulmahdi, W., Pawar, R., & Wolin, M. S. (2016). Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(3), 119-146.
- Rodríguez-Salgueiro, S., Ocaña-Nápoles, L., Oyarábal-Yera, A., González-Núñez, L., Breña-Betancourt, G., Pérez-Pino, M. F., Medina-Pérez J A, Jiménez-Despaigne S. & Molina-Cuevas, V. (2022). Benefits of D-005, a lipid extract from *Acrocomia crispera* fruits, in the prevention of Acute Kidney Injury induced by nephrotoxicity in rats. *Braz. J. Nephrol.*, 44 (1): 9-18.
- Salahshoor, M. R., Jalili, C., & Roshankhah, S. (2019). Can royal jelly protect against renal ischemia/reperfusion injury in rats? *Chin. J. Physiol.*, 62(3), 131.
- Sawhney, S., & Fraser, S. D. (2017). Epidemiology of AKI: utilizing large databases to determine the burden of AKI. *Adv. Chron. Kidney Dis.*, 24(4), 194-204.
- Sayhan, M. B., Kanter, M., Oguz, S., & Erbogga, M. (2012). Protective effect of *Urtica dioica* L. on renal ischemia/reperfusion injury in rat. *J. Mol. Histol.*, 43(6), 691-698.
- Sierra, R., González, V. L., Rodríguez, E. A., Marrero, D., Vicente, R., & Morales, C. L. (2014). Estudio fitoquímico de los frutos de *Acrocomia crispera*, palma endémica cubana. *Rev. CENIC Cienc. Quím.*, 45, 41-47.
- Venkatachalam, M. A., Weinberg, J. M., Kriz, W., & Bidani, A. K. (2015). Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 26(8), 1765-1776.
- Yan, P., Duan, X-J., Liu, Y., Wu, X., Zhang, N-Y., Yuan, F., Tang, H., Liu, Q., Deng, Y-H., Wang, H-S., Wang, M., Duan, S. (2021). Acute Kidney Disease in hospitalized Acute Kidney Injury patients. *PeerJ*, 9, e11400.
- Yaris, M., & Deveci E. (2021). Prophylactic Effect of *Potentilla fulgens* on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Internat. J. Morphol.*, 39(1), 116-122.
- Zuk, A., & Bonventre, J. V. (2016). Acute kidney injury. *Annu. Rev. Med*, 67, 293-307.

Este artículo no presenta conflicto de interés

Virginia Villanueva Espinosa: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción borrador original.

Sandra Rodríguez Salgueiro: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción borrador original.

Lucía González Núñez: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Revisión.

Ambar Oyarábal Yera: Recursos, Supervisión, Revisión.

José F. Infante Bourzac: Curación de datos, Revisión.

Vivian Molina Cuevas: Recursos, Supervisión, Revisión.