

Bioquímia

Volumen 27
Volume

Número 1
Number

Marzo 2002
March

Artículo:

Estrés oxidativo y algunas formas de insuficiencia renal aguda

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Estrés oxidativo y algunas formas de insuficiencia renal aguda

Lizette Bonet Roselló^{1*}, Mayerly Nava Araque²

¹ Instituto de Nefrología, Ciudad de La Habana, Cuba.

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela.

*Sobretiros: Santa Catalina 661 apto 9 e/ Goss y La Sola, Vibora,

Ciudad de La Habana, Cuba. e- mail: legra@portales.colombus.cu

Recibido: 14/09/01 Aceptado: 17/09/01

Resumen

Las especies reactivas del oxígeno se forman por la reducción incompleta del oxígeno celular; éstas incluyen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Las especies reactivas del oxígeno pueden inducir diferentes daños a las células y juegan un papel esencial en los mecanismos de diversas enfermedades renales, tales como, la insuficiencia renal aguda post-isquémica y tóxica. Este tema es tratado en la siguiente revisión.

Palabras claves: especies reactivas del oxígeno, insuficiencia renal aguda, isquemia-reperfusión, cloruro de mercurio, aminoglucósidos.

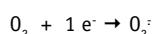
Naturaleza de las especies reactivas del oxígeno

Bajo condiciones fisiológicas normales los organismos aeróbicos utilizan aproximadamente entre el 95 y 98% del oxígeno celular. El pequeño porcentaje restante, comprendido entre el 2 y 5%, no es reducido a agua, sino metabolizado y convertido en lo que comúnmente se denominan especies reactivas del oxígeno¹⁻³. El término especies reactivas del oxígeno describe por tanto, los productos del O₂ que no son utilizados para la síntesis de ATP e incluyen dos grupos:

1. Radicales libres del O₂ tales como el anión superóxido (O₂^{·-}), el radical hidroxilo (•OH), el radical peroxilo (RO₂[•]) y el radical alcoxilo (RO[•]).
2. Derivados no radicales como el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, el oxígeno singlete (¹O₂) y el ozono¹.

La formación de las especies reactivas del oxígeno ocurren a través de una serie de reacciones químicas donde los radicales libres y los intermediarios no radicales están interrelacionados^{4,5}.

En las células la reducción completa del O₂ a H₂O necesita de cuatro electrones. Cuando el O₂ es reducido por un solo electrón se produce el O₂^{·-}.

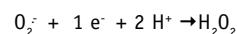


Abstract

Reactive oxygen species are formed by incomplete reduction of molecular oxygen. They include superoxide anion, hydrogen peroxide and hydroxyl radical. Reactive oxygen species may induce different types of cell injury and they have been shown to play an essential role in the mechanisms of several renal diseases, as post-ischemic and toxic acute renal failure. In this review, we try this topic.

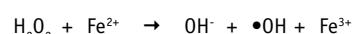
Key words: reactive oxygen species, acute renal failure, ischemia-reperfusion, mercuric chloride, aminoglycosides.

La adición de un segundo electrón genera el ión peróxido (O₂²⁻), el cual será inmediatamente protonado para formar el H₂O₂ a pH fisiológico.



Esta reacción puede ocurrir espontáneamente o ser catalizada por la familia de las superóxido dismutasas.

Si un electrón es transferido al H₂O₂ se forma el •OH, una de las especies reactivas del oxígeno más perjudiciales que se conocen. Este electrón puede ser suministrado por metales de transición tales como el hierro y el cobre.



En presencia de haluros, la mieloperoxidasa de neutrófilos convierte el H₂O₂ en HOCl, especie altamente citotóxica.



Una vez generadas, las especies reactivas del oxígeno reaccionan rápidamente con posiciones susceptibles a la oxidación presentes en biomoléculas como las proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y azúcares con el consiguiente daño de las funciones celulares^{1,4,6}. Por este

motivo, cumplen un papel primordial en la preservación de la integridad celular, los siguientes mecanismos de defensa antioxidantes de que consta el organismo^{4,6, 7-10}:

1. Enzimas como superóxido-dismutasa (con Cu, Zn, Mn, como cofactores), catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y sistemas regeneradores de NADPH.
2. Adecuados contenidos tisulares y concentraciones plasmáticos de compuestos antioxidantes como las vitaminas retinol, α -tocferol y ácido ascórbico, el glutatión reducido, la coenzima Q y los metales selenio, cobre, zinc y manganeso.
3. Transportadores de metales de transición como la transferrina y la ferroxidasa (ceruloplasmina).

En circunstancias fisiológicas normales existe un balance entre las especies de alto potencial oxidante y los sistemas antioxidantes. Cuando el equilibrio se rompe a favor de las primeras, se señala que la célula está bajo condiciones de estrés oxidativo; éste se encuentra asociado con un número creciente de enfermedades como algunas formas de cáncer, la aterosclerosis, la catarata, enfermedades cardiovasculares y entidades relacionadas con el riñón^{4,7,11-13}.

Insuficiencia renal aguda y las especies reactivas del oxígeno

El término insuficiencia renal aguda define un estado de deterioro abrupto y reversible de la función renal que comprende los procesos de filtración glomerular, y resorción y secreción tubular. Como consecuencia de lo anterior, el riñón no regula adecuadamente el medio interno, produciéndose un estado de desequilibrio hidroelectrolítico y retención de productos nitrogenados (uremia) que pueden incluso ocasionar la muerte si no son tratados adecuadamente^{14,15}.

A pesar de las modernas técnicas disponibles para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, la tasa de mortalidad es elevada y no ha mostrado cambios significativos durante las últimas cuatro décadas^{16,17}. Múltiples investigadores plantean que el conocimiento de los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la insuficiencia renal aguda nos permitirán abordar formas terapéuticas que puedan evitar la misma o al menos, reducir su gravedad^{16,18,19}.

Entre los agentes causantes de la insuficiencia renal aguda se destacan los fenómenos de isquemia-reperfusión y los nefrotóxicos inducidos por metales pesados y antibióticos, tales como el cloruro de mercurio (II) y los aminoglucósidos, respectivamente. Algunos estudios *in vivo* e *in vitro* han ayudado a esclarecer el papel de las especies reactivas del oxígeno en estos episodios.

Isquemia-reperfusión

La isquemia es fuente de daño y muerte celular a partir del agotamiento de las reservas intracelulares de ATP. La incapacidad para el mantenimiento del balance iónico, las modificaciones en la homeostasis del calcio, la disfunción mitocondrial, la activación de enzimas como la fosfolipasa A₂ y otras vinculadas al metabolismo del ácido araquidónico, son algunos de los eventos iniciales del daño por isquemia-reperfusión^{6,7,20,21}.

De forma adicional, la reperfusión, factor esencial en la recuperación del tejido isquémico, se acompaña paradójicamente de otros efectos de daño celular²²⁻²⁴ que pueden focalizarse a nivel de:

1. Generación de especies reactivas del oxígeno y activación de enzimas dependientes de calcio.
2. Acumulación de leucocitos y plaquetas con coagulación intravascular y edema intersticial que comprometen la perfusión.
3. Respuesta inflamatoria aguda mediada por neutrófilos y macrófagos tisulares.

La extensión del daño por isquemia-reperfusión depende de varios factores, destacándose el balance entre las concentraciones de especies reactivas del oxígeno y los mecanismos de defensa antioxidantes²⁵⁻²⁷. El daño isquémico del riñón es, al igual que el daño por isquemia-reperfusión del corazón y del sistema nervioso central, mediado por especies reactivas del oxígeno⁶.

Una de las principales fuentes generadoras de especies reactivas del oxígeno es la depleción de ATP producto de la conversión incrementada en AMP, adenosina, inosina e hipoxantina. Esta última sirve como sustrato para la xantina oxidasa, la cual en presencia del oxígeno reintroducido en los tejidos durante la reperfusión, cataliza la síntesis de xantina y O₂⁻; la xantina oxidasa también favorece la oxidación de xantina en ácido úrico con generación nuevamente de O₂⁻^{6, 28}.

En condiciones de isquemia se promueve la conversión de xantina deshidrogenasa, no generadora de especies reactivas del oxígeno, en xantina oxidasa. Esta conversión es consecuencia de la proteólisis parcial de la enzima después de la activación de proteasas dependientes de calcio²⁸.

Por otro lado, la respiración mitocondrial modificada²⁸ y las células fagocíticas de la respuesta inflamatoria aguda^{20,29} son también generadoras de especies reactivas del oxígeno.

Los resultados experimentales que apoyan el papel de las especies reactivas del oxígeno muestran una degradación aumentada de

ATP con una síntesis favorecida de hipoxantina en el riñón de ratas con insuficiencia renal aguda isquémica³⁰. En ensayos con sucesivos períodos de isquemia-reperfusión se produjo un aumento del contenido de malondialdehído renal, el cual es un índice de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados por especies reactivas del oxígeno³¹. McCoy y colaboradores³² demostraron que el glutation reducido fue oxidado durante la reperfusión renal y que el déficit de selenio exacerbó la peroxidación lipídica en esta etapa. El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa; la dimetiltiourea, un depurador de radicales •OH; las superóxido dismutasas; la catalasa; el α-tocoferol; el extracto de ajo y diferentes flavonoides redujeron el estrés oxidativo y con ello, la disfunción inducida por isquemia-reperfusión en distintos órganos^{30, 34-36}. La acumulación de productos de la peroxidación lipídica y de neutrófilos fue inhibida significativamente por el tratamiento con antitrombina, compuesto con propiedades antiinflamatorias en el daño por isquemia-reperfusión²³.

Cloruro de mercurio.

En la intoxicación por mercurio hay que diferenciar tres formas químicas principales del metal: mercurio metálico, sales de mercurio inorgánicas y mercuriales orgánicos³⁷. Las sales de mercurio inorgánicas existen en dos estados de oxidación: como sales mercurosas monovalentes (Hg^{1+}) y como sales mercúricas divalentes (Hg^{2+}). Las sales mercúricas como el $HgCl_2$ constituyen la forma tóxica más aguda del metal³⁸.

Los estudios relacionados con el origen del daño renal inducido por el $HgCl_2$ se han extendido por muchos años y han atribuido éste a diversas lesiones celulares y bioquímicas que incluyen, el deterioro de la función mitocondrial que lleva implícito la disminución de la fosforilación oxidativa y la reducción de ATP^{39, 40}; el daño celular dependiente de calcio⁴¹; los desarreglos en los fosfolípidos de la membrana⁴²; la activación del sistema renina-angiotensina^{43,44}, y la inhibición de la actividad de ciertas moléculas por la unión del mercurio a sus grupos tiol⁴⁵.

Los mecanismos oxidativos también han sido involucrados en el origen y desarrollo de la insuficiencia renal aguda- $HgCl_2$. Se ha demostrado que el $HgCl_2$ causa daños oxidativos al tejido renal, principalmente a las células de los túbulos proximales^{40, 45-48}.

La mitocondria parece ser el blanco principal de los efectos del ión Hg^{2+} . Se ha propuesto que este ión perturba la integridad estructural de la membrana mitocondrial interna vía formación de mercapturos con proteínas de membrana, lo cual produce un incremento en la permeabilidad, normalmente baja, a los cationes K^+ y Mg^{2+} . Dicho incremento altera el potencial de membrana y

conlleva al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y a la estimulación del estado 4 de la respiración mitocondrial, cuyos efectos más inmediatos son el aumento en la producción de O_2^- y H_2O_2 por la cadena transportadora de electrones, proceso que se traduce en un estrés oxidativo mitocondrial y celular^{40, 45-48}.

También el ión Hg^{2+} es capaz de inhibir varias enzimas involucradas en la protección celular contra el estrés oxidativo; éstas incluyen superóxido-dismutasa, glutation-peroxidasa y glutation reductasa (NADPH), así como enzimas involucradas en el metabolismo del glutation reducido como la γ glutamilcistein sintetasa. El glutation reducido circulante forma complejos con el Hg^{2+} ^{45, 46}.

Experimentos como el de Nath y colaboradores⁴⁸ han demostrado que tanto *in vivo* como *in vitro* la exposición al $HgCl_2$ generó cantidades masivas de H_2O_2 ; la citotoxicidad inducida por el $HgCl_2$ fue atenuada tras la administración de piruvato y catalasa. El dimetilsulfóxido y la dimetiltiourea, depuradores de radicales hidroxilos, tuvieron efectos similares⁴⁹. Dietas deficientes en selenio y vitamina E agravaron el fallo renal inducido por $HgCl_2$ ⁴⁸. La administración de zinc incrementó la actividad de enzimas antioxidantes y redujo la peroxidación lipídica que sigue a la nefrotoxicidad por mercurio⁵⁰. El $HgCl_2$ redujo el contenido renal de glutation reducido y la disminución de éste con dietilmaleato incrementó la gravedad de la insuficiencia renal aguda inducida por la sal mercúrica^{51, 52}. El pretratamiento con melatonina, poderoso antioxidante, fue capaz de prevenir en el riñón el incremento del contenido de malondialdehído y la disminución del glutation reducido que es inducida por el $HgCl_2$; además, se atenuó significativamente el aumento de la creatinina sérica, la necrosis tubular y el número de células superóxido-positivas⁵³.

Aunque existen resultados que discrepan con el papel adjudicado al estrés oxidativo en este modelo^{49,54}, en sentido general, el ión Hg^{2+} puede promover la formación de oxidantes por la mitocondria renal, mientras compromete los sistemas antioxidantes, lo cual sugiere que los daños oxidativos a los componentes celulares pueden constituir uno de los mecanismos fundamentales en la toxicidad inducida por el $HgCl_2$ a las células de los tejidos.

Aminoglucósidos.

Entre los agentes terapéuticos que son directamente tóxicos al epitelio tubular renal se encuentran los aminoglucósidos, policationes filtrados libremente a través de la membrana glomerular y acumulados en las células del túbulos proximal que poseen residuos de fosfolípidos cargados negativamente sobre la membrana en borde de cepillo⁵⁵.

La toxicidad renal es el principal efecto adverso de los aminoglucósidos y el uso de dosis elevadas, el tratamiento prolongado, la insuficiencia renal preexistente, la edad avanzada, la coexistencia de isquemia renal y otras nefrotoxinas, son factores de riesgo significativos⁵⁵⁻⁵⁷.

Los mecanismos subcelulares precisos por los cuales los aminoglucósidos perturban la función renal no han sido completamente dilucidados, sin embargo, se señalan entre los episodios involucrados, la inhibición de enzimas lisosomales^{58, 59}, la disfunción mitocondrial^{60, 61}, la inhibición de la Na/K ATPasa⁶² y la alteración de la actividad de cotransporte Na/Pi⁶³.

Las especies reactivas del oxígeno también están relacionadas con la nefrotoxicidad de este grupo de antibióticos. Se ha demostrado que la gentamicina mejora la producción de H₂O₂ por la mitocondria renal, con un incremento que sigue un comportamiento dosis dependiente⁶⁴. La principal causa pudiera ser que las enzimas respiratorias mitocondriales son blancos potenciales para la gentamicina debido a que la concentración y actividad de éstas disminuyen durante el daño⁶⁰.

Adicionalmente, la disminución de los sistemas antioxidantes es responsable del estrés oxidativo provocado por los aminoglucósidos. Algunos resultados sugieren que existe un efecto inhibitorio de la gentamicina sobre las actividades de la CAT, glutation-peroxidasa y superóxido-dismutasa⁶⁵⁻⁶⁷.

Los resultados experimentales muestran que el uso de sustancias con propiedades antioxidantes disminuyen la nefrotoxicidad provocada por los aminoglucósidos. El daño tubular histológico, la disminución del aclaramiento de creatinina, la elevación de la lipoperoxidación y la disminución de las actividades de la superóxido-dismutasa y glutation-peroxidasa observadas en el grupo tratado con gentamicina, fueron prevenidas en el grupo al cual se le administró de forma adicional 2% de ajo en la dieta⁶⁶. El carvedilol, un beta bloqueador con propiedades antioxidantes, protegió contra la nefrotoxicidad inducida por gentamicina en ratas⁶⁸. La melatonina previno el aumento de la creatinina y la urea séricas, la disminución del aclaramiento de creatinina y el aumento de malondialdehído en plasma y tejido renal de ratas tratadas con gentamicina; el comportamiento histológico en corteza renal fue similar en ratas tratadas con solución salina y en el grupo al que se le administró gentamicina más melatonina⁶⁹. La vitamina E protegió el corazón y el riñón contra el daño por radicales libres provocado por la gentamicina^{65, 70}.

Discusión

Los resultados experimentales permiten sugerir que las especies reactivas del oxígeno pueden ser uno de los mecanismos

patogénicos que conducen a la insuficiencia renal aguda en los modelos de isquemia-reperfusión y en los de nefrotoxicidad por HgCl₂ y aminoglucósidos.

Estudios posteriores deben encaminarse a ratificar el valor de compuestos con propiedades antioxidantes en la terapia para prevenir la insuficiencia renal aguda o al menos, reducir su gravedad.

Referencias

1. Reiter RJ. The role of neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage. *Neurochem Int* 1995; 27 (6): 453-460.
2. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidant defense mechanisms. *Horm Metab Res* 1997; 29 (8): 363-372.
3. Roskoski R. *Bioquímica*. 1a ed. México: editorial McGraw Hill; 1998.p. 76-79.
4. Gillham B, Papachristodoulou DK, Thomas JH. Free radicals in health and disease, in Wills' *Biochemical Basis of Medicine*, by Gillham B, Papachristodoulou DK, Thomas JH. 3a ed. Butterworth-Heinemann Editorial; 1997.p. 343-354.
5. Rojas-Espínosa O. *Bioquímica de la fagocitosis: una breve revisión*. *Bioquímica* 1997; 22 (1): 612-637.
6. Marsden PA, Bitzan M, Abraham A. Reactive nitrogen and oxygen intermediates and the kidney, in *The Kidney*, by Brenner BM. 6a ed. Saunders Company; 2000.p. 701-755.
7. Broche F, Peña M, Céspedes E, García JC, Castillo J. Bases moleculares de la hipertrofia ventricular izquierda. Papel del estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 1997; 16 (2): 84-93.
8. Diplock AT. Antioxidant nutrients and disease prevention: An overview. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1895-1935.
9. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 97-112.
10. Luoma JS, Strain P, Marklund SL. Expression of extracellular SOD and NOs in macrophages and smooth muscle cells in human and rabbit atherosclerotic lesions: Colocalization with epitopes characteristic of oxidized LDL and peroxynitrite-modified proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 157-167.
11. Walker RJ, Duggin GG. Cellular mechanisms of drug nephrotoxicity, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, by Selding D and Greibisch G, Raven Press, New York, 1992: 3571-3595.
12. Ward RJ, Abiaka C, Peters TJ. Inflammation and tissue injury: the world of free radicals. *Journal of Nephrology* 1994; 7 (2): 89-96.
13. Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991; 39: 476-500.
14. Líaño F, Pascual J. *Fracaso Renal Agudo: Concepto y Epidemiología*, en *Nefrología Clínica*, por Hernando A Luis, Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 1997: 481-482.
15. Líaño F, Pascual J. *Insuficiencia Renal Aguda*, en *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*, por Sellarés VL, Torres A, Hernández D, Ayus JC, Harcourt Brace de España SA, Madrid, 1998: 105-141.
16. Edelstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 1997; 51: 1341-1351.
17. Flamenbaum W. Pathophysiology of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1973; 131: 911-927.
18. Beck F, Thurau K, Gstraunthaler G. Pathophysiology and Pathobiochemistry of Acute Renal Failure, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, by Selding D and Greibisch G, Raven Press, New York, 1992: 3157-3179.
19. Blantz RC. Intrinsic Renal Failure Acute, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, by Selding D and Greibisch G, Raven Press, New York, 1985: 1863-1882.
20. Coca A, Sierra A. Mecanismos patogénicos de la hipertrofia cardíaca en la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 667-676.
21. Kucharsk J, Gvozdjek A, Herichov I, Gvozdjek J. Significance of mitochondrial Ca²⁺ transport in ischemic injury and myocardial protection. *Bratisl Lek Listy* 1994; 95 (9): 391-394.

22. Flaherty JT. Reperfusion injury. *Free Rad Biol Med* 1988; 5: 409-419.
23. Ozden A, Sarıoglu A, Demirkiran NC, Bilbihan A, Duzcan E. Antithrombin III reduces renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Res Exp Med (Berl)* 2001; 200 (3): 195-203.
24. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001; 59 (5): 1626-1640.
25. Andreoli SP, Mc Atee JA. Reactive oxygen molecule-mediated injury in endothelial and renal tubular epithelial cells *in vitro*. *Kidney Int* 1990; 38: 785-794.
26. Jamieson D. Oxygen toxicity and reactive oxygen metabolites in mammals. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 87-108.
27. Stogner SW, Payne DK. Oxygen toxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1554-1562.
28. Baud L, Raymond A. Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Am J Physiol* 1986; 251: F765-F776.
29. Ferrari R. Oxygen free radicals at myocardial level: effects of ischemia and reperfusion. *Adv Exp Med Biol* 1994; 366: 99-111.
30. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1156-1164.
31. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
32. McCoy RN, Ayon MA, Hill KE, Stein JH, Burk RF. Oxidant stress following renal ischemia. *Kidney Int* 1986; 29: 307.
33. Bailey SM, Reinke LA. Antioxidants and gadolinium chloride attenuate hepatic parenchymal and endothelial cell injury induced by low flow ischemia and reperfusion in perfused rat livers. *Free Radic Res* 2000; 32 (6): 497-506.
34. Gianello P, Saliez A, Bufkens X, Pettinger R, Missoleyn D, Huri S, Malfroy B. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, protects rat kidney from ischemia-reperfusion-induced damage. *Transplantation* 1996; 62 (11): 1664-1666.
35. Lebeau J, Neviere R, Cotelle N. Beneficial effects of different flavonoids, on functional recovery after ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11 (1): 23-27.
36. Soltys K, Dikdan G, Koneru B. Oxidative stress in fatty livers of obese Zucker rats: Rapid amelioration and improved tolerance to warm ischemia with tocopherol. *Hepatology* 2001; 34 (1): 13-18.
37. Gillham B, Papachristodoulou DK, Thomas JH. Toxic Metals, in Wills' Biochemical Basis of Medicine, by Gillham B, Papachristodoulou DK, Thomas JH. 3a ed. Butterworth-Heinemann Editorial; 1997.p. 358-366.
38. Klaasen CD. Metales pesados y sus antagonistas, en Las bases farmacológicas de la terapéutica por Godman and Gilman. 9a ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 1996.p. 1761-1766.
39. Fowler BA. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environmental Health Perspectives* 1992; 100: 57-63.
40. Weinberg JM, Harding PG, Humes HD. Mitochondrial bioenergetics during the initiation of mercuric chloride induced renal injury. I. Directs effects of *in vitro* mercuric chloride on renal cortical mitochondrial function. *J Biolog Chem* 1982; 257 (10): 60-67.
41. Ambudkar IS, Smith MW, Phelps PC, Regec AL, Trump BF. Extracellular Ca^{2+} -dependent elevation in cytosolic Ca^{2+} potentiates $HgCl_2$ -induced renal proximal tubular cell damage. *Toxicol Ind Health* 1988; 4: 107-123.
42. Morrison AR, Pascoe N. Modification of renal cortical subcellular membrane phospholipids induced by mercuric chloride. *Kidney Int* 1986; 29: 496-501.
43. Stein JH, Lifschitz MD, Barnes LD. Currents concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1978; 234: F171-F181.
44. Verstrepen WA, Nouwen EJ, Zhu MQ, Ghielli M, DeBroe ME. Time course of growth factor expression in mercuric chloride acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1361-1371.
45. Santos AC, Uyemura SA, Santos NAG, Mingatto FE, Curti C. Hg(II)-induced renal cytotoxicity: *In vitro* and *in vivo* implications for the bioenergetic and oxidative status of mitochondria. *Mol Cell Biochem* 1997; 177 (1-2): 53-59.
46. Lund BO, Miller DM, Woods JS. Mercury induced H_2O_2 production and the lipid peroxidation *in vitro* in the rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 5181-5187.
47. Lund B, Miller DM, Woods JS. Studies on Hg (II)-induced H_2O_2 formation and oxidative stress *in vivo* and *in vitro* in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1993; 45 (10): 2017-2024.
48. Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D. Renal oxidant injury and oxidant response induced by mercury. *Kidney Int* 1996; 50: 1032-1043.
49. Paller MS. Free radical scavengers in mercuric chloride-induced acute renal failure in the rat. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 459-463.
50. Fukino H. Effects of zinc pretreatment on mercuric chloride-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 73: 395-401.
51. Girardi G, Torres MA, Elias MM. The implication of renal glutathione levels in mercuric chloride nephrotoxicity. *Toxicology* 1989; 58: 187-195.
52. Gstraunthaler G, Ptaller W, Kotanko P. Glutathione depletion and *in vitro* lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure. *Biochem Pharmacol* 1983; 32 (1): 2969-2972.
53. Nava M, Romero F, Quiroz Y, Parra G, Bonet L, Rodríguez-Iturbe B. Melatonin attenuates acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F910-F918.
54. Andersen HR, Anderser O. Effects of dietary alphatocoferol and betacarotene on lipid peroxidation induced by methyl mercuric chloride in mice. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 192-201.
55. Brady HR, Brenner BM, Clackson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure, in The Kidney, by Brenner B, Saunders Company, Sixth Edition, 2000: 1201-1262.
56. Craig WA. Once-daily versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *J Chemotherapy* 1995; 7: 47.
57. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycosides dosing in immunocompetent adults-A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717.
58. Laurent G, Cartier MB, Rollman B, Van Hoof P, Tulkens P. Mechanisms of aminoglycoside-induced lysosomal phospholipidosis: *in vitro* and *in vivo* studies with gentamicin and amikacin. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3861-3870.
59. Olbricht CJ, Fink M, Gutjahr E. Alterations in lysosomal enzymes of the proximal tubule in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991; 39: 639-646.
60. Houghton DC, Widener LL, Mela-Riker L. Mitochondrial (M) respiratory enzyme integrity during continuous gentamicin (G) treatment: Correlations with renal function. *Kidney Int* 1985; 27 (1): 227.
61. Simmons CF Jr, Bogosky RT, Humes HD. Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondria oxidative phosphorylation. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 709-715.
62. Williams PD, Holohan PD, Ross CA. Gentamicin nephrotoxicity. I. Acute biochemical correlates in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 234-242.
63. Sorribas V, Halaihel N, Puttaraparthi K, Rogers T, Cronin RE, Alcalde AI et al. Gentamicin causes endocytosis of Na⁺/Pi cotransporter protein (NaPi-2). *Kidney Int* 2001; 59: 1024-1036.
64. Walker PD, Das C, Shah SV. Gentamicin induced generation of hydrogen peroxide by renal mitochondria. *Kidney Int* 1985; 27: 238.
65. Ozturk HS, Kavutcu M, Kacmaz M, Canbolat O, Durak I. The effects of gentamicin on the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase enzymes and malondialdehyde levels in heart tissues of guinea pigs. *Curr Med Res Opin* 1997; 14 (1): 47-52.
66. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernández-Pando R et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2000; 29 (7): 602-611.
67. Ramsammy L, Ling K, Josepovitz C, Levine R, Kaloyanides GJ. Effect of gentamicin on lipid peroxidation in rat renal cortex. *Biochem Pharmacol* 1985; 34 (21): 3895-3900.
68. Kumar KV, Shifow AA, Naidu MU, Ratnakar KS. Carvedilol: a beta blocker with antioxidant property protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2000; 66 (26): 2603-2611.
69. Shifow AA, Kumar KV, Naidu MU, Ratnakar KS. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron* 2000; 85 (2): 167-174.
70. Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Attia FF. Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 1999; 40 (2): 183-187.