

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Biomarcadores de estrés oxidante en la enfermedad renal crónica

## *Oxidative stress biomarkers in chronic kidney disease*

Gallardo Juan Manuel,\* Flores-Maldonado Catalina E,<sup>‡</sup> González-Márquez Humberto,<sup>§</sup> Guerra-Araiza Christian Humberto,<sup>¶</sup> Paniagua Ramón<sup>||</sup>

### Palabras clave:

Estrés oxidante, antioxidantes, daño renal, biomarcadores.

### Keywords:

Oxidative stress, antioxidants, kidney damage, biomarkers.

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0001-8833-4651.

<sup>‡</sup> Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.



### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema grave de salud global. Su diagnóstico suele ser tardío, ya que sólo es factible en un estado avanzado de la ERC y a que no se presentan manifestaciones clínicas en las etapas tempranas y las variables que se suelen medir se reducen notablemente en las etapas avanzadas. Esto es, los cambios bioquímicos y moleculares en el tejido renal enfermo se producen antes de que las sustancias nitrogenadas plasmáticas, como la creatinina y la urea, comiencen a acumularse. Los biomarcadores son sustancias que se utilizan como indicadores de un estado biológico; se deben poder medir objetivamente y ser evaluados como indicadores de los procesos biológicos normales, estados patogénicos o de respuestas al tratamiento médico. Los radicales libres (RL) y los prooxidantes producidos durante la lesión renal aguda o crónica pueden agravar aún más el curso de la enfermedad y desempeñar un papel en la patogénesis de complicaciones posteriores. Los RL de oxígeno que las mitocondrias producen, aumentan la susceptibilidad de los riñones al daño inducido cuando se llega al estrés oxidante. En esta revisión, abordamos los posibles usos de los marcadores del estrés oxidante como biomarcadores en pacientes con ERC.

### ABSTRACT

Kidney disease represents a serious global health problem. Its late diagnosis is one of the main concerns since it is only feasible in an advanced disease stage. The lack of clinical manifestations in the early stages of the disease and the fact that the variables usually determined in kidney function are only notably reduced in the advanced stages is the leading cause of late detection. Biochemical and molecular changes in diseased kidney tissue occur before plasma nitrogenous substances, such as creatinine and urea, begin to accumulate. Biomarkers are substances that are used as an indicator of a biological state; They must be able to be objectively measured and evaluated as an indicator of a normal biological process, pathogenic state, or response to medical treatment. Free radicals (FR) and pro-oxidants produced during acute or chronic kidney injury can further aggravate the disease's course and play a role in the pathogenesis of subsequent complications. The free oxygen radicals that mitochondria produce increase the kidneys' susceptibility to induced damage when oxidative stress occurs.

## INTRODUCCIÓN

**L**a enfermedad renal o insuficiencia es la pérdida progresiva e irreversible de la capacidad del riñón para eliminar desechos, concentrar la orina y conservar los electrolitos en la sangre. El grado de afección se determina cuando el filtrado glomerular (FG) es < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Este síndrome es un problema de salud mundial con un costo elevado, como son las visitas al médico y hospitalarias, el tratamiento

dialítico, los medicamentos, etcétera.<sup>1-3</sup> Se estima que el costo médico anual para un paciente con enfermedad renal crónica es de aproximadamente 20 mil USD.<sup>4</sup> La enfermedad renal se divide en dos categorías principales, insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC). La IRA tiene una progresión rápida y se caracteriza por una pérdida de la función renal, lo que conduce a la acumulación de productos finales tóxicos del metabolismo del nitrógeno y la creatinina en la sangre del paciente. La preva-

**Citar como:** Gallardo JM, Flores-Maldonado CE, González-Márquez H, Guerra-Araiza CH, Paniagua R. Biomarcadores de estrés oxidante en la enfermedad renal crónica. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (4): 188-194. <https://dx.doi.org/10.35366/105523>

ORCID: 0000-0002-5816-0694.

§ Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. México. ORCID: 0000-0003-3792-9094.

¶ Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0002-7164-4116.

|| Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ORCID: 0000-0003-3577-9707.

**Correspondencia:**  
**Juan Manuel Gallardo**  
**E-mail:** jmgallardom@gmail.com

Recibido: 21/02/2022

Aceptado: 24/02/2022

lencia estimada de IRA es de aproximadamente 20-200 en un millón de personas, se ha calculado que alrededor de dos millones de personas en todo el mundo mueren por causa directa de la IRA cada año.<sup>5</sup> La ERC se desarrolla durante un periodo más largo y se caracteriza por una reducción gradual de la función renal. La ERC en todas las etapas está presente entre 7 y 12% de los pacientes en el mundo.<sup>6</sup> La prevalencia global tanto de la IRA como de la ERC está en aumento constante. Esto se debe, en parte, al envejecimiento de la población, pero también puede estar asociado con el aumento de la hipertensión y la diabetes.<sup>6</sup> Además, la ERC es un factor de riesgo independiente y grave para la enfermedad cardiovascular, mientras que los pacientes con IRA tienen un riesgo mayor de desarrollar ERC *de novo* o exacerbación de una ERC subyacente, lo que lleva a una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y a la necesidad de terapia de reemplazo renal.<sup>5,6</sup>

La búsqueda de métodos de detección que permitan un diagnóstico más temprano y un monitoreo más efectivo de la ERC aún está en curso. Es importante centrar la investigación en una comprensión completa de los factores de riesgo de la progresión de la ERC y en el diseño de terapias más eficaces y menos costosas en sus etapas tardías.<sup>7</sup> Para esto, es necesario estudiar algunos aspectos de la fisiología y bioquímica renal menos conocidos, como el estado redox renal.

La reabsorción de solutos en el riñón requiere mucha energía, por esto, las células del túbulos renal son ricas en mitocondrias. Como subproducto de la producción de energía, se producen cantidades importantes de oxidantes. Esto hace que las células renales estén especialmente

expuestas al estrés y al daño oxidante.<sup>8-10</sup> Los radicales libres (RL) y los prooxidantes producidos durante el desarrollo de la IRA y la ERC pueden agravar la lesión y desempeñar un papel en la aparición de complicaciones graves en órganos distantes que, a menudo, se observan en IRA y ERC, como las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones neurológicas.<sup>11,12</sup>

Los biomarcadores de estrés oxidante se pueden medir en el suero y en los tejidos, el conocer sus valores puede ayudar a evaluar y controlar el estado y la progresión de la enfermedad.<sup>13</sup> El suero representa un ambiente relativamente estable y accesible para medir biomarcadores sistémicos; sin embargo, también se pueden emplear otros biofluidos alternativos como una fuente potencial de biomarcadores, como la saliva o la orina.<sup>14</sup> En la *Tabla 1* se muestran las características que debe poseer el biomarcador ideal.

## LOS BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDANTE

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN) están involucradas en una serie de vías de señalización que regulan el crecimiento y la diferenciación celular, las respuestas mitogénicas, producción y descomposición de la matriz extracelular, apoptosis, detección de oxígeno y la inflamación.<sup>15</sup> Además de su función reguladora, ERO y ERN también son parte de la respuesta de defensa del sistema inmune contra microorganismos patógenos. Por otro lado, los antioxidantes inhiben la acumulación de RL y prooxidantes. Un mecanismo llamado «adaptación antioxidante»

**Tabla 1: Características de biomarcador ideal.**

Especificidad	Capacidad que tiene la prueba para identificar a aquellos pacientes que tienen cierta patología o condición buscada
Sensibilidad	Capacidad de la prueba para detectar la alteración bioquímica en los sujetos enfermos
Predictivo	Relevante para estudiar la progresión de la enfermedad o la efectividad de tratamiento
Facilidad de empleo	Rápido, simple y económico o con muy buena relación costo beneficio
Estable	Que su concentración plasmática no sea muy variable
Aplicabilidad	No invasivo o muy poco, de fácil obtención de muestra (sangre, orina, saliva, etc.)
Reproducibilidad	Capacidad de que su medición pueda ser reproducida o replicada por otros, en particular por la comunidad médica-científica
Relevancia	Con validez para estudios experimentales como clínicos en humano, animales y modelos <i>in vitro</i>

es responsable de la formación de señales y el transporte del antioxidante apropiado al sitio de producción excesiva de radicales libres y prooxidantes.<sup>16</sup> Las enzimas antioxidantes, por ejemplo, la glutatión peroxidasa y glutatión S-transferasa descomponen los hidroperóxidos lipídicos en alcoholes, y la glutatión peroxidasa y la catalasa también reducen el peróxido de hidrógeno a sustancias no tóxicas.<sup>17</sup> Los antioxidantes captadores de radicales endógenos hidrófilos o lipófilos actúan mediante la supresión del inicio de la cadena redox. Los antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, el ácido úrico, bilirrubina, albúmina y los tioles son hidrófilos, mientras que la vitamina E y el ubiquinol son antioxidantes lipófilos; todos se oxidan reduciendo a los radicales libres. Las enzimas proteolíticas y las peptidasas en el citosol y las mitocondrias pueden reconocer y degradar a las proteínas dañadas por la oxidación y prevenir su acumulación, mientras que las glucosilasas y las nucleasas reparan el ADN dañado por la oxidación. El estrés oxidante es un estado que ocurre cuando los RL y los oxidantes aumentan hasta el punto de dominar los mecanismos de eliminación de radicales de una célula.<sup>18</sup> Sin embargo, esto también significa que el exceso y/o una cantidad o actividad insuficiente de antioxidantes, pueden causar estrés oxidante también.<sup>19-21</sup> El resultado es el daño a las macromoléculas, como los lípidos, proteínas, carbohidratos simples o complejos y ácidos nucleicos (*Tabla 2*).

El análisis directo de los RL en un sistema *in vivo* es difícil por muchos obstáculos, incluyendo su vida muy corta y problemas técnicos con su medición. La medición de antioxidantes es problemática, ya que existe una gran cantidad de antioxidantes diferentes, esto hace que su determinación sea lenta y costosa, además, se necesita una variedad de equipos técnicos, que no todos los laboratorios poseen.<sup>22</sup> Es relativamente más fácil determinar la capacidad antioxidante total (TAC, por sus siglas en inglés) y la capacidad reductora férica del plasma (FRAP, por sus siglas en inglés), que miden el poder antioxidante en su conjunto con la medición de subproductos y/o productos finales de las reacciones de oxidación que son una forma indirecta de medir el estrés oxidante. La peroxidación lipídica genera una gama de productos que pueden usarse como biomarcadores.<sup>23,24</sup> Los aldehídos reactivos, como el malondialdehído (MDA), pueden reaccionar fácilmente con las proteínas para formar productos finales de lipooxidación avanzada.<sup>25</sup> Los derivados carbonilo de los residuos de aminoácidos lisina, prolina, treonina y arginina pueden usarse como marcadores de oxidación de proteínas (*Figura 1*). Los productos avanzados de oxidación de proteínas (AOPP, por sus siglas en inglés) son marcadores establecidos de oxidación de proteínas.<sup>26</sup> Del mismo modo, los productos finales de glicación avanzada

**Tabla 2:** Daños bioquímicos causados por el estrés oxidante.

Daño bioquímico	Daño bioquímico específico
Peroxidación de lípidos	Formación de malondialdehído Producción de dienos conjugados Oxidación de moléculas relacionadas con el colesterol 4-hidroxi-2-nonenal
Daño sobre proteínas	Hidroperóxidos proteicos Sulfatación de proteínas Oxidación a grupos aldehídos Incremento de grupos carbonilo Fragmentación de las cadenas polipeptídicas Modificación química de las bases y las azúcares Pérdidas de bases
Daño a ácidos nucleicos	Formación de enlaces cruzados Ruptura de las cadenas
Alteraciones redox	Reducción del NAD <sup>+</sup> a NADH* Aumento en el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria Alteración del balance del pH

\* Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup> en su forma oxidada y NADH en su forma reducida).

(AGE) se forman por reacción de los grupos carbonilo de los carbohidratos con las proteínas.<sup>27</sup>

Las ERO y ERN pueden dañar los ácidos nucleicos, esto lo hacen formando aductos en las bases de pirimidina y de purina. Se cree que la 8-oxo-2-desoxiguanosina es el producto más representativo de las modificaciones oxidantes del ADN y puede correlacionarse con el nivel de daño oxidante del ADN en todo el organismo.<sup>28</sup> Debido a la naturaleza monocatenaria del ARN, su reparación no es posible. El producto oxidado de ARN estudiado más ampliamente es la 7,8-dihidro-8-oxoguanosina.<sup>29</sup> Cabe señalar que, debido a la naturaleza ubicua e inespecífica del estrés oxidante, siempre es ventajoso medir un panel completo de biomarcadores en lugar de una sola variable, ya que esto reduce la posibilidad de obtener un resultado falso positivo o negativo.<sup>23,30</sup>

## EL ESTRÉS OXIDANTE EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC se caracteriza por la alteración de la estructura y reducción en la función del riñón durante un periodo, hasta una tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante más de tres meses, o una

proporción de albúmina-creatinina sobre 30 mg de albúmina por 1 g de creatinina en orina. Las causas comunes de ERC incluyen diabetes mellitus, hipertensión, glomerulonefritis o enfermedad renal poliquística. En el curso de la ERC, los pacientes progresan a través de varias etapas.<sup>31,32</sup> La ERC generalmente tiene una progresión lenta, que depende de la enfermedad primaria y de otros factores influyentes, como la dieta, tabaquismo o la enfermedad metabólica coexistente. La progresión de la ERC a sus etapas avanzadas está asociada con un aumento significativo en la generación de radicales libres y otros prooxidantes. Varios estudios han mostrado que los marcadores plasmáticos de estrés oxidante están elevados en pacientes con ERC, lo que indica un aumento del estrés oxidante sistémico.<sup>33-35</sup>

Varios procesos celulares pueden servir como fuente de estrés oxidante en pacientes con ERC. La tríada que perpetúa el círculo vicioso bidireccional entre la ERC y las complicaciones sistémicas es la combinación de estrés oxidante, inflamación crónica y disfunción endotelial.<sup>36</sup> El desarrollo del estrés oxidante en la ERC se entrelaza con su progresión, tanto como su causa, como su consecuencia.<sup>37</sup> Se ha propuesto que el estrés oxidante en la ERC se debe principalmente al deterioro de la función mitocondrial y al incremento de las ERO mitocondriales. El deterioro de la función mitocondrial también podría ser la causa del desgaste metabólico que muestran muchos pacientes con ERC.<sup>38</sup>

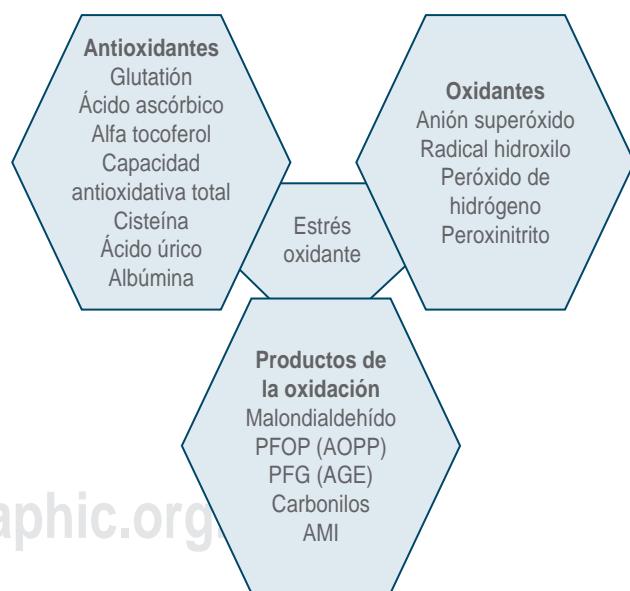
En pacientes con ERC, tanto en hemodiálisis como con tratamiento conservador se encontró que el sistema respiratorio mitocondrial estaba desregulado y esta desregulación se asoció con un mayor estrés oxidante.<sup>39</sup> La sobreproducción mitocondrial de ERO también está asociada con la disfunción mitocondrial en la enfermedad renal diabética, lo que finalmente conduce a daño celular y a la progresión de la enfermedad.<sup>38</sup> Estudios en donde se emplearon ratones diabéticos demostraron un aumento de ERO mitocondrial en los riñones.<sup>40-42</sup> Utilizando la proteína verde fluorescente GFP como biosensor sensible al redox se demostró que los RL se generan específicamente en la matriz mitocondrial de los mismos ratones diabéticos.<sup>43</sup>

El proceso inflamatorio es un factor significativo en el desarrollo de la ERC relacionado con el estrés oxidante, aunque la naturaleza precisa de esta relación aún no es clara. Se puede observar una correlación entre la enfermedad renal y los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, interleucina-6 (IL-), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y el fibrinógeno. Estas moléculas pueden inducir estrés oxidante a través de varias vías de señalización.<sup>44-46</sup> Por ejemplo, los neutrófilos polimorfo-

nucleares generan mieloperoxidasa (MPO) y activan la excreción de ERO. Se ha demostrado que la MPO sérica está asociada con marcadores de inflamación en pacientes con ERC.<sup>47</sup> El aumento del estrés oxidante puede empeorar inversamente con la inflamación, creando un círculo vicioso, perpetuado por la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), que orquesta el reclutamiento y la activación de las células inmunes. De esta manera, las citocinas inflamatorias asociadas con el estrés oxidante promueven el daño de los tejidos renales al inducir apoptosis, necrosis y fibrosis y pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis y progresión de la ERC.<sup>48</sup>

Por otra parte, las toxinas urémicas promueven la inflamación, así como el estrés oxidante, al preparar células polimorfonucleares activan a las citocinas IL-1 $\beta$  e IL-8, así como también la respuesta inmune innata. Por otro lado, la producción de ácido úrico (AU) durante la degradación de la purina a través de la actividad de la xantina oxidoreductasa y la posterior formación de superóxido promueve el estrés oxidante. Sin embargo, la creciente evidencia sugiere que el AU en sí mismo funciona como un poderoso antioxidante *in vivo*.<sup>49-52</sup>

La eliminación de residuos metabólicos no-regulados en las etapas tardías de la ERC también contribuye de



**Figura 1:** Biomarcadores antioxidantes, oxidantes y productos de la oxidación que participan en el estrés oxidante. PFOP (AOPP) = productos finales de la oxidación de proteínas; PFG (AGE) = productos finales de la glucosilación; AMI = albúmina modificada por la isquemia.

**Tabla 3: Causas y posibles consecuencias del estrés oxidante en la insuficiencia renal aguda y la enfermedad renal crónica.**

Incremento del estrés oxidante a consecuencia de factores fisiopatológicos	Desarrollo de enfermedades debido a estrés oxidante
Dieta	Alteraciones neurológicas
Edad	Alteraciones mitocondriales
Inflamación	Ateroesclerosis
Isquemia/reperfusión	Disfunción endotelial
Nefrotoxinas	Enfermedad cardiovascular
Tabaquismo	Fibrosis renal
Toxinas urémicas	Inflamación severa

El incremento del estrés oxidante aparece como una consecuencia de varios factores fisiológicos como patofisiológicos (columna izquierda). En cambio, el estrés oxidante contribuye al desarrollo de varias enfermedades (columna derecha), las cuales a su vez pueden ser promotoras de estrés oxidante y agravar la causa inicial, creando un «círculo vicioso» entre el estrés oxidante y el daño tisular.

manera importante a la generación de estrés oxidante. En la ERCT, la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis puede agravar el estrés oxidante en cada sesión dialítica debido a la producción de ERO cuando los fagocitos friccionan en la superficie de las membranas de diálisis. Además, parece ser que durante la hemodiálisis se pierden algunas moléculas antioxidantes, quedando en el dializado.<sup>53-55</sup> Por otro lado, el estrés oxidante puede contribuir a la disfunción endotelial y consecuentemente agravar la aterosclerosis, lo que conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas en los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT).<sup>56-58</sup> El aumento de la producción de ERO también induce cambios estructurales en la β2-microglobulina, que están asociados con la incidencia de amiloidosis.<sup>59</sup> Otras características asociadas con el estrés oxidante en la ERC incluyen anemia, hipertensión, fibrosis renal, trastornos neurológicos y envejecimiento acelerado,<sup>60,61</sup> como se resume en la *Tabla 3*.

### OTROS ASPECTOS QUÉ DESTACAR

El balance oxidante-antioxidante ha sido estudiado ampliamente en los trastornos del sistema renal. Existe un gran número de investigaciones que postulan la importancia de conocer el estado oxidante en el paciente nefrópata, por lo que la terapéutica antioxidant se convierte en un pilar central del tratamiento preventivo y curativo de las enfermedades del riñón.

Se ha propuesto que el estrés oxidante está involucrado en varios estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, infecciosas, cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos. Estas enfermedades tienen mayor incidencia en la uremia, en particular en los pacientes sometidos a diálisis. Esto podría constituir una evidencia que apunta hacia la probable existencia de un aumento de la exposición a estrés oxidante en el curso de un deterioro renal crónico.

El desplazamiento del equilibrio redox hacia la producción de ERO y otras toxinas urémicas de naturaleza oxidante, en relación con la capacidad de defensa antioxidante, está favorecido en el paciente con un fallo en la función renal por varios factores. Uno es que el paciente sometido a diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD) por lo general está desnutrido, por lo que cuenta con reservas deficientes en vitaminas y minerales que tienen una importancia capital en los mecanismos de defensa antioxidante.

Se ha demostrado una marcada disminución de vitamina E, ácido ascórbico y glutatión reducido en estos pacientes. Además, el tratamiento dialítico no logra corregir totalmente la toxicidad urémica, por el contrario, el propio procedimiento tiene algunos efectos negativos. La acumulación en sangre y otros tejidos de sustancias prooxidantes producen glucosilación y autoxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas. Éstos a su vez pueden provocar la activación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos capaces de generar mayor cantidad de ERO.

### CONCLUSIONES

El estrés oxidante daña el tejido renal y promueve la inflamación, lo que conduce a mayor lesión tisular con acumulación de moléculas alteradas, éstas pueden seguirse como biomarcadores. El incremento de estado oxidante contribuye a que el paciente con ERC avance hacia un empeoramiento progresivo. Varios autores postulan que las concentraciones de las EROs correlacionan con el progreso de la ERC y las concentraciones son máximas en sus etapas finales, lo que sugiere que pueden utilizarse como biomarcadores, pues se relacionan directamente con la progresión de la enfermedad. Sugerimos que sean estudiados para que puedan ser habilitados como biomarcadores en la práctica clínica habitual.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/G17/1664).

## REFERENCIAS

1. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, So H, Weaver R et al. The cost of care for people with chronic kidney disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2019; 6: 2054358119835521.
2. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical costs of CKD in the medicare population. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24 (9): 1478-1483.
3. Collister D, Pannu N, Ye F, James M, Hemmelgarn B, Chui B et al. Health care costs associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (11): 1733-1743.
4. Takemoto Y, Naganuma T. Economic issues of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Contrib Nephrol.* 2019; 198: 87-93.
5. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (4): 241-257.
6. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager K, Tonelli M et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3 (1): 17088.
7. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, Kanavos PG, Narva AS. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11 (8): 491-502.
8. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82 (2): 291-295.
9. Eirin A, Lerman A, Lerman LO. The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 240: 229-250.
10. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (7): 1272-1280.
11. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014; 371 (1): 58-66.
12. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014; 119: 383-393.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44-84.
14. Colak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *J Med Biochem.* 2008; 27 (1): 1-16.
15. Harman D. The aging process. *PNAS.* 1981; 78 (11): 7124-7128.
16. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4 (8): 118-126.
17. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001; 30 (11): 1191-1212.
18. Sies H. 1-oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H (ed.). *Oxidative stress.* London: Academic Press; 1985. pp. 1-8.
19. Grootveld M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. A potential index of free-radical reactions *in vivo?* *Biochem J.* 1987; 243 (3): 803-808.
20. Otero P, Viana M, Herrera E, Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation. *Free Radic Res.* 1997; 27 (6): 619-626.
21. Pearson P, Lewis SA, Britton J, Young IS, Fogarty A. The pro-oxidant activity of high-dose vitamin E supplements *in vivo*. *BioDrugs.* 2006; 20 (5): 271-273.
22. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions *in vivo*. *Br Med Bull.* 1993; 49 (3): 494-505.
23. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11 (5): 309-342.
24. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog Lipid Res.* 2004; 43 (3): 200-227.
25. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 360438.
26. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J.* 2016; 473 (Pt 7): 805-825.
27. Münch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35 (9): 669-677.
28. Henderson PT, Evans MD, Cooke MS. Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2'-deoxy) ribonucleotide pool as source of mutations in DNA. *Mutat Res.* 2010; 703 (1): 11-17.
29. Broedbaek K, Siersma V, Henriksen T, Weimann A, Petersen M, Andersen JT et al. Urinary markers of nucleic acid oxidation and cancer in type 2 diabetes. *Redox Biol.* 2015; 4: 34-39.
30. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11 (6): 383-399.
31. Ferencbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: from the laboratory to the clinic. *Nephrol Ther.* 2016; 12 (Suppl 1): S41-S48.
32. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80 (12): 1258-1270.
33. Avele PR, Crimácia CR, Gonçalves S, Bignelli AT, Claro LM, Siqueira SS et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Prac.* 2010; 116 (4): c294-c299.
34. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *AJKD.* 2006; 48 (5): 752-760.
35. Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B, Cwiklinska A, Zietkiewicz M, Renke M et al. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34 (1): 12-19.
36. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 3711.
37. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens.* 2010; 24 (1): 1-8.
38. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1051-1057.
39. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics.* 2009; 10 (1): 388.
40. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54 (6): 1615-1625.
41. Wang W, Wang Y, Long J, Wang J, Haudek SB, Overbeek P et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells. *Cell Metabolism.* 2012; 15 (2): 186-200.
42. Dieter BP, Alicic RS, Meek RL, Anderberg RJ, Cooney SK, Tuttle KR. Novel therapies for diabetic kidney disease: storied past and forward paths. *Diabetes Spectr.* 2015; 28 (3): 167-174.

43. Galvan DL, Badal SS, Long J, Chang BH, Schumacker PT, Overbeek PA et al. Real-time *in vivo* mitochondrial redox assessment confirms enhanced mitochondrial reactive oxygen species in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1282-1287.
44. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McClynn FJ et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *AJKD*. 2004; 43 (2): 244-253.
45. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Lahera V, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (12 Suppl 3): S231-S235.
46. Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther*. 2006; 2 (3): 111-119.
47. Kusic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. *Oxid*. 2016; 2016: 1069743.
48. Greiber S, Muller B, Daemisch P, Pavestadt H. Reactive oxygen species alter gene expression in podocytes: induction of granulocyte macrophage - colony - stimulating factor. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 86-95.
49. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440 (7081): 237-241.
50. Sakamaki I, Inai K, Tsutani Y, Ueda T, Tsutani H. Binding of monosodium urate crystals with idiotype protein efficiently promote dendritic cells to induce cytotoxic T cells. *Cancer Sci*. 2008; 99 (11): 2268-2273.
51. Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, Noda K, Nishino T, Nishino T. Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type to the O<sub>2</sub>-dependent type. Amino acid sequence of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavages of the enzyme protein during irreversible conversion by trypsin. *J Biol Chem*. 1990; 265 (24): 14170-14175.
52. Nishino T, Okamoto K, Kawaguchi Y, Hori H, Matsumura T, Eger BT et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. *J Biol Chem*. 2005; 280 (26): 24888-24894.
53. Peuchant E, Carboneau MA, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Vallot C et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis: vitamins A, E, and iron status. *Free Radic Biol Med*. 1994; 16 (3): 339-346.
54. Himmelfarb J, McMenamin ME, Loseto G, Heinecke JW. Myeloperoxidase - catalyzed 3 - chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31 (10): 1163-1169.
55. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem*. 1995; 41 (8): 1135-1138.
56. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 4.
57. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005; 18 (6): 721-726.
58. Shang W, Huang L, Li L, Li X, Zeng R, Ge S et al. Cancer risk in patients receiving renal replacement therapy: a meta-analysis of cohort studies. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5 (3): 315-325.
59. Capeillere-Blandin C, Delaveau T, Descamps-Latscha B. Structural modifications of human beta 2 microglobulin treated with oxygen-derived radicals. *Biochem J*. 1991; 277 (1): 175-182.
60. Mathis KW, Venegas-Pont M, Masterson CW, Stewart NJ, Wasson KL, Ryan MJ. Oxidative stress promotes hypertension and albuminuria during the autoimmune disease systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2012; 59 (3): 673-679.
61. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol*. 2004; 24 (5): 469-473.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.