

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anaís López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Rol del estrés oxidativo en la enfermedad renal crónica

Role of oxidative stress in chronic kidney disease



¹**Dr. Sebastián Fernández Agudelo**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3871-6827>

²**Dra. Nathalya Zeledón Corrales**

Área de salud de Oreamuno, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-9540-1840>

RECIBIDO

13/01/2020

CORREGIDO

13/02/2020

ACEPTADO

15/03/2020

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es una patología con una alta incidencia y mortalidad en la población. El estrés oxidativo causa daños a nivel mitocondrial lo cual se traduce en mitofagia y progresión de la enfermedad. Los estados prooxidantes asociados a reacciones inflamatorias provocan apoptosis y remodelamiento fibroso tanto nivel renal como a nivel cardiaco. Existen varias vías moleculares involucradas en el aumento del estrés oxidativo las cuales al ser comprendidas han permitido descubrir biomarcadores para poder diagnosticar y dar seguimiento a la progresión de la enfermedad renal crónica. Actualmente estas vías siguen siendo investigadas con el fin de desarrollar nuevas terapias para los pacientes con enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal crónica; estrés oxidativo; radicales libres.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a pathology with a high incidence and mortality in the population. Oxidative stress cause damage at the mitochondrial level which results in mitophagy and disease progression. The prooxidant states associated with inflammatory reactions cause apoptosis and fibrous remodeling both renal and cardiac levels. There are several molecular pathways involved in the increase of oxidative stress which, when understood, have allowed us to discover biomarkers in order to diagnose and monitor the progression of chronic kidney disease. Currently these pathways are still being investigated in order to develop new therapies for

¹ Médico general con Máster universitario en Fisiología de la Universidad de Valencia, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica. cod. [MED15221](#)
sebastian.fernandez.cr.1992@gmail.com

² Médico general graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica. cod. [MED15226](#) :
nathaliazeledon30@gmail.com



patients with chronic kidney disease.

KEYWORDS: chronic kidney disease; oxidative stress; free radicals.

INTRODUCCIÓN

Los riñones son uno de los órganos más importantes ya que cumplen diversas funciones indispensables para la homeostasia del cuerpo. Dentro de sus funciones están la regulación de los líquidos corporales, la regulación de la presión sanguínea, la excreción de productos de desecho metabólico, la producción de eritropoyetina y son parte indispensable en la producción de vitamina D. Los riñones reciben diariamente el 25% de gasto cardiaco y consumen alrededor del 7% del gasto energético diario (1). La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una serie de anomalías estructurales o funcionales en el riñón por un periodo mayor a 3 meses acompañado de un daño estructural demostrado por estudios histológicos que tiene un impacto negativo en la salud (2). La progresión de la ERC suele medirse en base a la tasa de filtración glomerular y los niveles de proteinuria. Estos son directamente proporcionales al riesgo de presentar eventos cardiovasculares y fallo renal crónico. El fallo renal crónico lleva eventualmente al estadio terminal de la ERC donde se requiere de terapia de reemplazo renal mediante las diferentes variaciones de la diálisis y el trasplante renal (3). El estrés oxidativo es un componente crucial en el desarrollo y la progresión de la ERC. Debido a la gran cantidad de componentes que afectan los niveles elevados de estrés oxidativo

es importante detallar cuáles son las principales vías y procesos involucrados para así poder analizar cuáles de estas pueden ser utilizados como biomarcadores o estrategias terapéuticas en un futuro. El objetivo de esta revisión bibliográfica es establecer el rol del estrés oxidativo en la enfermedad renal crónica con el fin de entender las bases moleculares y su potencial uso como herramienta diagnóstica y terapéutica en esta enfermedad.

MÉTODO

La búsqueda y localización de la información se realizó en las bases de datos PubMed y Scielo. Se escogieron únicamente artículos entre los años 2015 y 2019. Se utilizaron los siguientes descriptores: enfermedad renal crónica, óxido nítrico, daño mitocondrial. Se incluyeron artículos científicos de revisión y de resultados experimentales. Se eligieron los artículos más relevantes y con mejores bases fisiológicas para elaborar el artículo.

RELACION DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El estrés oxidativo resulta de un desbalance entre la producción de

radicales libres como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) y la producción de defensas antioxidantes. De las ROS, los más importantes son los radicales libres: el superóxido y el hidroxilo. También influyen las moléculas no radicales como el peróxido de hidrógeno y el oxígeno singlete. Dentro de las moléculas antioxidantes las más importantes son las endógenas como la superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión reducido (2,3,4,5).

Un aumento de las ROS a nivel plasmático en el contexto de ERC siempre será un reflejo del aumento de ROS a nivel renal. Entre las principales fuentes de producción de radicales libres a nivel renal se encuentra la NADPH oxidasa (NOX), específicamente la NOX4. La activación del receptor AT1 por la angiotensina 2 incrementa la producción de superóxido en el riñón por la NOX4 y a nivel vascular por otras isoformas de la NOX (1,6).

En pacientes con ERC y uremia se ve principalmente un aumento en la producción de ROS sin embargo también hay disminución en el aclaramiento de sustancias pro oxidantes y una disminución de los sistemas antioxidantes en el riñón (6). Esto se suma a que las sustancias tóxicas en la uremia causan una disminución de la fosforilación oxidativa en las células epiteliales tubulares (7). Esta disrupción de la cadena mitocondrial causa un ciclo vicioso con un aumento en la producción de ROS que lleva a un aumento de los niveles de estrés oxidativo en el cuerpo. En la ERC, los altos niveles de ROS y citoquinas inflamatorias causan una disminución de los niveles de óxido nítrico ya que reaccionan con este para

formar compuestos oxidantes. Los bajos niveles de óxido nítrico promueven la migración de células musculares lisas vasculares hacia la íntima de los vasos. Esto lleva a una hiperplasia de la íntima y un acumulo anormal de matriz extracelular y material hialino que llevan a calcificaciones vasculares y el desarrollo de rigidez vascular (3).

En los últimos años se ha teorizado que muchas enfermedades crónicas pueden estar condicionadas desde etapas embrionarias por pequeñas injurias en momentos específicos del desarrollo. La ERC ha sido postulada como una de las enfermedades que pueden estar influenciadas por la llamada programación fetal. No se ha esclarecido el mecanismo exacto de señalización para la programación fetal renal, pero se ha comprobado que varios eventos adversos en el desarrollo aumentan la incidencia de ERC e hipertensión más adelante en la vida (4).

Sin embargo, se ha determinado que la baja exposición al oxígeno durante el desarrollo fetal crea un desbalance fisiológico delicado en el estado redox del feto. Dentro de las injurias que se han propuesto para el desarrollo de la ERC están la restricción calórica, la diabetes gestacional, la exposición a corticoesteroides como la dexametasona, el consumo de dosis altas de fructosa, la dieta post-natal alta en grasa y baja en proteína, la preeclamsia y el fumado materno durante el embarazo. Estas condiciones pueden desestabilizar aún más el estado redox del feto que pueden predisponer a la ERC en el adulto (4).

A nivel mitocondrial, el daño renal crónico es capaz de activar varios mecanismos que llevan a una eventual disfunción mitocondrial. Entre estos

mecanismos se pueden destacar una sobreproducción de ROS, un aumento en la permeabilidad mitocondrial, un aumento en el desacople mitocondrial con una disminución de la producción de ATP, un aumento de la salida del citocromo C y un eventual aumento en la mitofagia (1,8,9,10).

En la ERC la autofagia juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad. El cuerpo bajo niveles fisiológicos de ROS es capaz de emplear la mitofagia para reemplazar las mitocondrias afectadas y así mantener un balance. Cuando los niveles de ROS aumentan el cuerpo entra en un estado de inflamación crónica que lleva a un aumento de la mitofagia como respuesta adaptativa en la cual el cuerpo aun es capaz de mantener un balance, pero a un costo mucho más importante. Cuando los niveles de ROS aumentan en exceso el daño oxidativo inhibe el proceso de autofagia mitocondrial en las células. Este proceso lleva eventualmente a la apoptosis celular (1).

A estos procesos se debe sumar mutaciones en el ADN mitocondrial y los cambios epigenéticos producidos por ARN no codificante que crean un círculo vicioso con un desbalance en la biogénesis mitocondrial, un remodelamiento mitocondrial y una pérdida del sistema de defensa mitocondrial (10). Esta disfunción mitocondrial ha demostrado a su vez aumentar el daño renal llevando a un aumento en la proteinuria a causa de la disfunción mitocondrial en los podocitos y una transición de las células tubulares epiteliales a tejido mesenquimal (7). Todo esto lleva a una disminución de la función renal. El daño mitocondrial también empeora el funcionamiento de

otros órganos en el cuerpo como lo es el corazón.

Las moléculas llamadas Sirtuinas (SIRT 1-7) regulan aspectos de la biogénesis mitocondrial. Se ha visto que estas moléculas, son capaces de disminuir el daño en los podocitos inducido por la aldosterona y por las ROS derivadas de la glucosa. La infraexpresión de este gen provoca albuminuria y una nefropatía diabética más severa mientras que la sobreexpresión ha demostrado disminuir los cambios histológicos de la ERC (10).

La disfunción mitocondrial también lleva a los pacientes con ERC a desarrollar otros padecimientos que aumentan la morbi-mortalidad. Entre estos padecimientos se encuentran la fragilidad y la sarcopenia. La fragilidad se define como la presencia de 3 de las siguientes condiciones: pérdida de peso no intencional, fatiga, debilidad muscular, pérdida de velocidad de la marcha y baja actividad física. Se ha descrito que hasta en un 73% de los pacientes con ERC en estado terminal presentan fragilidad lo cual se correlaciona con la pérdida de la función mitocondrial en las etapas terminales de la enfermedad (9,11).

En pacientes con nefropatía diabética, la hiperglicemia es capaz de provocar un aumento en las ROS que lleva a una disminución de la superóxido dismutasa tipo manganeso (mSOD). Esta molécula a su vez es la encargada del mantenimiento de la superóxido dismutasa (SOD) a nivel mitocondrial. Esto lleva a una disminución de la SOD mitocondrial que lleva a un aumento de los ROS a nivel mitocondrial creando un ciclo vicioso que contribuye a la disfunción mitocondrial (2).

El aumento en la producción de ROS causa a su vez una activación de la

cascada inflamatoria y de procesos mitogénicos en el riñón. Estos cambios llevan a una remodelación fibrótica del riñón y una disminución de la glutatión-peroxidasa (GPx), la SOD, la catalasa (CAT) y la óxido nítrico sintetasa (NOS). Estas moléculas son las principales enzimas antioxidantes en el riñón y llevan a un aumento en la producción de ROS a nivel renal. Estos cambios se han demostrado en estadios tempranos de la ERC (2).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU EFECTO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La principal complicación de la ERC es la enfermedad cardiovascular (ECV). La ERC se ha asociado a varios factores de riesgo para la ECV como lo son la hipertensión, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la vejez. Estos factores de riesgo son a su vez estados prooxidantes. Entre los principales efectos de la ERC a nivel cardiovascular podemos encontrar la aterosclerosis, el remodelamiento ventricular izquierdo, la insuficiencia cardíaca, disfunción autonómica con reducción de la variabilidad en el ritmo cardíaco y en estadios avanzados de ERC la enfermedad cardiovascular no aterosclerótica (6,12).

La mortalidad de la ECV es dos veces mayor en paciente con ERC estadio 2 y es 3 veces mayor en pacientes con ERC estadio 4 que en la población general. Los pacientes con ERC en estadio terminal tienen una probabilidad 5-10 veces mayor de presentar ECV que la población general. Para ponerlo en perspectiva, la incidencia de ECV es mayor que la incidencia de ERC en

estadio terminal para pacientes con ERC moderada o leve. Esto significa que a largo plazo más pacientes necesitarán tratamiento para el ECV que las que necesitarán trasplantes de riñón.

Entre los principales factores de riesgo tanto para el ERC como para la ECV está la hipertensión. La hipertensión es un estado de estrés oxidativo sistémico con un aumento de las ROS en varios órganos como el cerebro, los vasos y el riñón. Se ha demostrado que también la sobreproducción de ROS en la hipertensión influye en la activación del sistema inmune. Los productos metabólicos de la oxidación de ácidos grasos se unen a lisinas para formar pirroles oxidados. Estos son leídos por los linfocitos T circulantes como antígenos y esto lleva a la infiltración vascular de linfocitos T con una liberación de citoquinas inflamatorias que llevan al depósito de colágeno en la pared vascular, a una inflamación renal y a una mayor hipertensión (6).

La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que está asociada a la inflamación y el estrés oxidativo. La MPO es capaz de convertir el peróxido de hidrógeno en radicales libres como el hidroxilo y el peroxinitrito así como en moléculas como el ácido hipocloroso (HOCl) y el dióxido de nitrógeno (1,6). Esta enzima tiene una importancia especial en la ECV en el contexto de ERC ya que utiliza las ROS para alterar las lipoproteínas. El HOCl se encarga de oxidar el LDL en una reacción catalizada por la MPO. Esta reacción es proaterogénica y precede a la formación de las células espumosas en la pared vascular. Por otro lado, la MPO causa un daño oxidativo a la apolipoproteína A-1, la principal proteína en el HDL. Esto a su

vez causa que el HDL se vuelva defectuoso y sea incapaz de remover el colesterol acumulado en la pared celular, resultando en un incremento de la formación de placas de ateroma. A su vez la MPO inhibe la actividad de la lecitina-colesterol-aciltransferasa y la paraoxonasa (PON), inhibiendo el efecto antiinflamatorio del HDL (6).

La incidencia de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes con ERC aumenta con la progresión de la enfermedad siendo de un 31% en estadio 3 y aumentando hasta un 90% en pacientes que necesitan diálisis. El estrés oxidativo causado por la activación de la NAHPH oxidasa, la xantina oxidasa, la disfunción mitocondrial y la sobreproducción de ROS llevan al desarrollo de la HVI y el síndrome cardiorenal. Las ROS activan varios factores de transcripción como la MAP quinasa y el factor nuclear kB que son responsables de la estimulación hipertrófica por la angiotensina 2. El factor nuclear kB también provoca daño glomerular en el contexto de ERC (3). Las ROS también estimulan la proliferación de fibroblastos en la matriz extracelular del tejido cardiaco y la activación de las metaloproteinasas en la matriz celular. La HVI lleva a una conducción indebida con extrasístoles que puede explicar el aumento en la incidencia de la muerte súbita en pacientes con ERC avanzada (6).

La activación sostenida del sistema renina angiotensina aldosterona estimula la apoptosis, la inflamación y el estrés oxidativo en el tejido cardiaco y renal. Esto lleva eventualmente a un aumento de la apoptosis y el remodelamiento fibrosos de ambos órganos (6). La paraoxonasa-1 (PON1) es una enzima

que está unida a la molécula de HDL y le confiere unas propiedades protectoras contra la oxidación lipoproteica. La disminución de esta enzima, como en el caso de la ERC, se ha asociado al riesgo de desarrollar ECV, a un aumento en la resistencia insulínica y al desarrollo del remodelamiento cardiaco con una eventual progresión a la insuficiencia cardiaca (6,13).

BIOMARCADORES DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El diagnóstico final de la ERC debe de confirmarse mediante una biopsia del riñón. La necesidad de encontrar un método diagnóstico sensible, específico y sobre todo no invasivo ha dado paso a la investigación de nuevos métodos diagnósticos. Las distintas vías moleculares involucradas en el estrés oxidativo han dado paso a nuevos biomarcadores para poder diagnosticar y darle seguimiento la progresión de la ERC (5).

Entre los biomarcadores mejor estudiados hasta el momento se encuentran los isoprostanos-F2 y el malonildialdehído. Estos marcadores de estrés oxidativo han demostrado ser útiles a la hora de medir la progresión de la ERC ya que sus niveles plasmáticos aumentan inversamente a la tasa de filtración glomerular (6,11). Los niveles de isoprostanos-F2 también se han asociado a una peor progresión de la enfermedad y una vasoconstricción renal más potente (5). La nitrotirosina, un producto de la oxidación proteica en el cuerpo, también ha demostrado ser un buen biomarcador del estrés oxidativo y se ha correlacionado sus niveles con el

desarrollo de enfermedad arterial coronaria (11).

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es una enzima que inhibe a la NOS. Esta molécula ha demostrado ser un excelente predictor del desarrollo de ECV y mortalidad en pacientes con ERC (6). Los niveles de PON-1 han sido usados como un biomarcador de la actividad antioxidante en pacientes con ERC y ECV. Se ha demostrado que los pacientes que tienen el alelo R de la variante Q192R del gen PON-1 tienen una relación directamente proporcional entre la expresión de PON-1 y la severidad de HVI y la progresión a insuficiencia cardíaca (13).

Los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el fibrinógeno se encuentran aumentados en la ERC, lo que confirma que esta enfermedad presenta un estado inflamatorio sistémico crónico (5).

A nivel mitocondrial, se ha visto que la densidad del volumen mitocondria y el número copias de ADN mitocondrial empeoran progresivamente junto a la ERC. Existe un marcador de mitofagia llamado BNIP3 útil para medir el deterioro mitocondrial en la ERC. Para medir la disfunción mitocondrial se han utilizado también el lactato y las concentraciones de isofuranos (9).

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La principal meta del tratamiento en la ERC debe ser enlentecer la progresión de la enfermedad y prevenir el desarrollo de la ECV. La información reciente sobre las vías involucradas en el estrés

oxidativo abren nuevas puertas para tratamientos para esta enfermedad (14).

A diferencia de otras enfermedades en las cuales el ejercicio físico y los cambios en el estilo de vida pueden llegar a tener una gran repercusión, en un estudio en el cual siguieron a pacientes con ERC en estadio 3 y 4 por 12 meses, vieron que no hubo diferencia en los biomarcadores de estrés oxidativo entre los que solo llevaban tratamiento médico y los que llevaban tratamiento médico e hicieron ejercicio y cambios en su estilo de vida (15).

Al ser la NOX la principal fuente de ROS en la ERC, se investigó el impacto de una molécula inhibidora de la NOX1/4 llamada GKT137831. Lastimosamente los resultados no mostraron un impacto relevante en la progresión de la ERC. (14).

El alopurinol es un medicamento que típicamente se utiliza para tratar la gota. En estudios previos se había demostrado que el alopurinol podía prevenir eventos cardiovasculares sin embargo en estudios recientes se demostró que también es capaz de enlentecer la pérdida de la función renal (14). En otros estudios también se comprobó que el alopurinol mejoraba la función endotelial y prevenía el aumento de masa ventricular izquierda en pacientes con ERC (5). El alopurinol también es efectivo para disminuir los niveles de proteína C reactiva y al mismo tiempo frenar la progresión de la ERC. También se encontró que el uso de alopurinol disminuye el número de hospitalizaciones y el riesgo cardiovascular (7).

La N-acetilcisteína ha demostrado aumentar los niveles de glutatión y disminuir los biomarcadores de estrés

oxidativo así como prevenir el desarrollo de hipertensión en modelos animales de programación fetal renal (4). Por otro lado el tratamiento con estatinas, empleado desde hace muchos años en la dislipidemia, ha demostrado reducir los niveles de LDL oxidado, el colesterol total, los niveles de triglicéridos en pacientes con ERC en terapia con diálisis (11).

La cúrcuma es otra sustancia que ha ganado bastante fama en los últimos años. La cúrcuma actúa como un activador natural de la Nrf2. La cúrcuma posee propiedades antioxidantes e antiinflamatorias que son capaces de disminuir los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en pacientes con ERC (2,16). La cúrcuma también es capaz de aumentar la actividad de la glutatión-reductasa y de aumentar la síntesis de glutatión. Los niveles de glutatión reducido están aumentados en pacientes con ERC que toman suplementos de cúrcuma (16).

Se han estudiado otras sustancias como la L-carnitina, la vitamina E, la vitamina C, el té verde, el ácido alfa-lipoico y el resveratrol. Con efectos antioxidantes directos e indirectos. El resveratrol activa la SIRT1 y ha demostrado proteger la función mitocondrial de las injurias a los podocitos así como disminuir la inflamación local en el riñón (5,10).

En pacientes con ERC que requieren hemodiálisis se ha visto un empeoramiento del estado redox de los pacientes. Sin embargo, se ha visto que si se utilizan membranas de diálisis cubiertas con vitamina E se reducen los niveles de estrés oxidativo. Cabe destacar que en las otras modalidades de diálisis no se ha visto ningún cambio

en los niveles de estrés oxidativo (3,7,13).

CONCLUSIONES

En la ERC las principales vías involucradas en el aumento del estrés oxidativo son la NOX, la hiperuricemia, la hiperglicemia, el aumento de las ROS y las citoquinas inflamatorias y la disminución del óxido nítrico endotelial.

El daño mitocondrial en la ERC es un factor determinante en la progresión de la enfermedad. La actividad mitofágica disminuye, los sistemas de defensa mitocondriales disminuyen y el daño mitocondrial aumenta lo cual causa una sobreproducción de ROS y una disfunción mitocondrial con eventual apoptosis celular. El daño mitocondrial eventualmente se extiende desde el riñón hasta otros órganos del cuerpo como el corazón.

La ECV es la principal complicación de la ERC llegando a ser más frecuente la aparición de esta que la progresión hasta el estadio terminal de la ERC. La principal complicación es la eventual HVI que puede progresar a una insuficiencia cardíaca. Entre los procesos que contribuyen a desarrollar este padecimiento está el aumento de la hipertensión, el aumento de la enfermedad aterosclerótica por la oxidación de LDL, la inactivación de las propiedades antiinflamatorias e antioxidantes del HDL por la MPO, la estimulación hipertrófica por parte de las ROS. La HVI está asociada a una mayor incidencia de muerte súbita.

Entre los principales biomarcadores para medir el estrés oxidativo en la ERC están los isoprostanos-f2, el malonildialdehído, la nitrotirosina, el ADMA, la expresión de

PON-1, los marcadores inflamatorios, la densidad del volumen mitocondrial, el número de copias de ADN mitocondrial u la BNIP3. Muchos de estos no solo sirven como marcador del estrés oxidativo sino para seguir la progresión de la enfermedad.

En los últimos años, las terapias para la ERC basadas en la disminución de los niveles de estrés oxidativo han ganado mucho prestigio. Entre las principales podemos encontrar los inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol y el febuxostat, la N-acetilcisteína, las estatinas, la cúrcuma, los inhibidores de la ROCK como el Y-27632 y el fasudil, antioxidantes como el resveratrol, la L-carnitina, la vitamina C, la vitamina E, el té verde, el ácido alfa-lipoico. También

ha sido el recubrimiento con vitamina E de las membranas de diálisis para disminuir los niveles de estrés oxidativo en la hemodiálisis.

Aún con todos los avances en la comprensión del rol del estrés oxidativo en la ERC este campo apenas comienza a tomar fuerza y hay mucho por investigar y buscar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y la progresión de esta enfermedad. Los resultados positivos de las terapias farmacológicas enfocadas en disminuir los niveles del estrés oxidativo deben ser alentadoras para seguir invirtiendo en la investigación de este tema para así poder llegar a disminuir la morbi-mortalidad de esta enfermedad que es un gran problema de salud pública a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury. *Redox Biology*. 2015 04;4:208-214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.001>
2. Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, Andrade-Sierra J. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy with Early Chronic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/7047238>
3. Ravarotto V, Simioni F, Pagnin E, Davis PA, Calò LA. Oxidative stress - chronic kidney disease - cardiovascular disease: A vicious circle. *Life Sci*. 1 de octubre de 2018; 210:125-31.
4. Tain Y-L, Hsu C-N. Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? *Int J Mol Sci*. 11 de febrero de 2017;18(2).
5. Krata N, Zagożdżon R, Foronczewicz B, Mucha K. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. junio de 2018;66(3):211-20. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0496-0>
6. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis K-P, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:9036450. <https://doi.org/10.1155/2017/9036450>
7. Signorini L, Granata S, Lupo A, Zaza G. Naturally Occurring Compounds: New Potential Weapons against Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 10 de julio de 2017;18(7). <https://doi.org/10.3390/ijms18071481>

8. Pedraza-Chaverri J, Sánchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H, Tapia E, Scholze A. New Pathogenic Concepts and Therapeutic Approaches to Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:6043601.
9. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B, Roberts LJ, Himmelfarb J, Ikizler TA, Brown NJ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiological Reports*. 2016 05;4(9):e12780. <https://doi.org/10.14814/phy2.12780>
10. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92(5):1051-7. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.034>
11. Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. mayo de 2015;9(3):165-79.
12. Fadaee SB, Beetham KS, Howden EJ, Stanton T, Isbel NM, Coombes JS. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. septiembre de 2017;22(5):197-204.
13. Scholze A, Jankowski J, Pedraza-Chaverri J, Evenepoel P. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:8375186.
14. Zhong J, Yang H, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017 03 01;312(3):F375-F384. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00266.2016>
15. Small DM, Beetham KS, Howden EJ, Briskey DR, Johnson DW, Isbel NM, Gobe GC, Coombes JS. Effects of exercise and lifestyle intervention on oxidative stress in chronic kidney disease. *Redox Report*. 2017 01 11;22(3):127-136. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1276314>
16. Ali BH, Al-Salam S, Al Suleimani Y, Al Kalbani J, Al Bahlani S, Ashique M, Manoj P, Al Dhahli B, Al Abri N, Naser HT, Yasin J, Nemmar A, Al Za'abi M, Hartmann C, Schupp N. Curcumin Ameliorates Kidney Function and Oxidative Stress in Experimental Chronic Kidney Disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2017 07 10;122(1):65-73. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12817>