



Revisión

Efectos adversos de la acumulación renal de hemoproteínas. Nuevas herramientas terapéuticas

Melania Guerrero-Hue^{a,1}, Alfonso Rubio-Navarro^{a,1}, Ángel Sevillano^{b,c},
Claudia Yuste^{b,c}, Eduardo Gutiérrez^{b,c}, Alejandra Palomino-Antolín^a,
Elena Román^d, Manuel Praga^{b,c}, Jesús Egido^a y Juan Antonio Moreno^{a,*}

^a Laboratorio de Nefrología Experimental, Patología Vascul ar y Diabetes, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^b Red de Investigación Renal (REDINREN), Madrid, España

^c Departamento de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2016

Aceptado el 16 de mayo de 2017

On-line el 28 de junio de 2017

Palabras clave:

Hemoglobina

Mioglobina

Hemoglobinuria

Rabdomiólisis

Hematuria

Fracaso renal agudo

Enfermedad renal crónica

R E S U M E N

La hemoglobina y la mioglobina son hemoproteínas que juegan un papel fundamental en el organismo ya que participan en el transporte de oxígeno. Sin embargo, debido a su estructura química, estas moléculas pueden ejercer efectos deletéreos cuando se liberan al torrente sanguíneo de forma masiva, como sucede en determinadas condiciones patológicas asociadas a rabdomiólisis o hemólisis intravascular. Una vez en el plasma, estas hemoproteínas se pueden filtrar y acumular en el riñón, donde resultan citotóxicas, principalmente para el epitelio tubular, e inducen fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica. En la presente revisión analizaremos los distintos contextos patológicos que provocan la acumulación renal de estas hemoproteínas, su relación con la pérdida de función renal a corto y largo plazo, los mecanismos fisiopatológicos responsables de sus efectos adversos y los sistemas de defensa que contrarrestan tales acciones. Por último, describiremos los distintos tratamientos utilizados actualmente y mostraremos nuevas opciones terapéuticas basadas en la identificación de nuevas dianas celulares y moleculares, prestando especial atención a los diversos ensayos clínicos que se encuentran en marcha en la actualidad.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Adverse effects of the renal accumulation of haem proteins. Novel therapeutic approaches

A B S T R A C T

Haemoglobin and myoglobin are haem proteins that play a key role as they help transport oxygen around the body. However, because of their chemical structure, these molecules can

Keywords:

Haemoglobin

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jamoreno@fjd.es (J.A. Moreno).

¹ Ambos autores comparten autoría como primeros autores.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.009>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myoglobin
Haemoglobinuria
Rhabdomyolysis
Haematuria
Acute kidney failure
Chronic kidney disease

exert harmful effects when they are released massively into the bloodstream, as reported in certain pathological conditions associated with rhabdomyolysis or intravascular haemolysis. Once in the plasma, these haem proteins can be filtered and can accumulate in the kidney, where they become cytotoxic, particularly for the tubular epithelium, inducing acute kidney failure and chronic kidney disease. In this review, we will analyse the different pathological contexts that lead to the renal accumulation of these haem proteins, their relation to both acute and chronic loss of renal function, the pathophysiological mechanisms that cause adverse effects and the defence systems that counteract such actions. Finally, we will describe the different treatments currently used and present new therapeutic options based on the identification of new cellular and molecular targets, with particular emphasis on the numerous clinical trials that are currently ongoing.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hemoglobina (Hb) y la mioglobina (Mb) son hemoproteínas que juegan un papel fundamental en la homeostasis del organismo, al oxigenar los tejidos y participar en la regulación del pH sanguíneo. La Hb tiene un peso molecular de 64,5 kDa y está formada por 4 cadenas polipeptídicas denominadas globinas¹. Cada globina contiene un grupo hemo con un átomo de hierro en su interior, el cual es responsable de sus propiedades funcionales. La Mb es una proteína más pequeña, con un peso molecular de 17 kDa y está formada por una sola globina. En condiciones fisiológicas, tanto la Hb como la Mb se encuentran en el interior de los eritrocitos y de las células del músculo, respectivamente. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, estas moléculas se liberan al torrente sanguíneo y pueden filtrarse y acumularse en el riñón, donde resultan citotóxicas, principalmente para el epitelio tubular proximal. De hecho, la acumulación renal de hemoproteínas puede inducir tanto fracaso renal agudo (FRA) como enfermedad renal crónica (ERC). En los últimos años se han identificado nuevos mecanismos implicados en el daño renal asociado a estas moléculas, los cuales han servido para desarrollar tratamientos experimentales que ya han dado buenos resultados en estudios publicados recientemente o en ensayos clínicos que se encuentran en marcha, tal y como describiremos más adelante en profundidad.

Origen de la acumulación renal de hemoproteínas

La Mb se acumula en el riñón como consecuencia de un daño muscular severo (rabdomiólisis), mientras que la Hb lo hace a partir de la hemólisis intravascular de glóbulos rojos o de la rotura de hematíes que atraviesan la membrana de filtración glomerular en enfermedades glomerulares hematóricas como la nefropatía IgA (NIGa), lupus o el síndrome Alport, entre otras. En la presente revisión nos centraremos en la mioglobinuria y hemoglobinuria por las limitaciones de espacio.

Mioglobinuria

La mioglobinuria es la presencia de Mb en orina, cuya causa principal es la rabdomiólisis o rotura del músculo esquelético². La rabdomiólisis puede estar causada por traumatismos severos, situaciones de isquemia prolongada, alteraciones metabólicas, actividad física intensa, abuso de alcohol y algunos compuestos tóxicos de origen químico o biológico³ (fig. 1). La incidencia de la rabdomiólisis no es del todo clara, pero se ha estimado que podría llegar al 7-10% de los pacientes que presentan un FRA^{3,4}.

Hemoglobinuria

La hemoglobinuria es la presencia de Hb en orina como consecuencia de hemólisis intravascular. Este hecho provoca sobrecarga renal de Hb, sobre todo cuando la exposición a Hb libre es recurrente⁵. Entre las principales causas etiológicas de la hemoglobinuria destacan entidades hereditarias como la hemoglobinuria paroxística nocturna, la púrpura trombopénica trombocitopática, el síndrome hemolítico urémico (SHU), la anemia falciforme (AF), defectos en la membrana celular (eliptocitosis, esferocitosis...), defectos enzimáticos (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, déficit de piruvato cinasa), anemias hemolíticas severas en el seno de reacciones transfusionales masivas, así como otras causas adquiridas de SHU y microangiopatías trombóticas de origen diverso⁶ (fig. 1).

Hemoproteínas y fracaso renal agudo

El FRA es una complicación frecuente en pacientes con hemoglobinuria o rabdomiólisis, especialmente si tienen enfermedad renal previa. Hasta un 50% de los pacientes con rabdomiólisis desarrolla FRA, dependiendo de la causa que la origine^{7,8}. Así, la rabdomiólisis es una de las principales causas de FRA (5-25%) y llega a producir la muerte en un 2-46% de los casos, en ausencia de diálisis^{3,4}. Situaciones asociadas a hemólisis intravascular también pueden inducir FRA en muchas ocasiones^{9,10}.

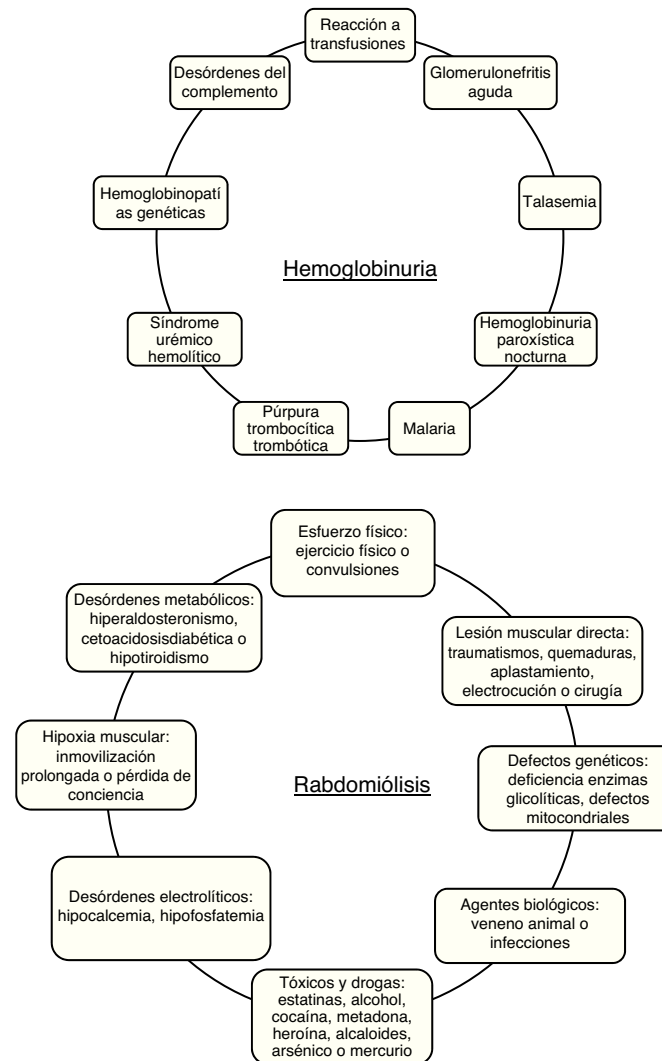


Figura 1 – Principales causas de hemoglobinuria y rabdomiólisis.

Hemoproteínas y enfermedad renal crónica

La aparición de enfermedad renal en pacientes con acumulación renal de hemoproteínas está bien documentada. Así, en enfermos con AF se ha descrito que la hemoglobinuria es un factor de riesgo independiente para la aparición y progresión de ERC¹¹. Algo parecido ocurre en la hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad en la que la ERC secundaria a la aparición de trombos en vasos renales y a la hemoglobinuria es una de sus complicaciones más importantes: puede afectar al 64% de los pacientes y causa el 18% de los fallecimientos¹². En ausencia de tratamiento, el pronóstico del SHUa también es malo, con una mortalidad durante el brote del 25% y progresión hacia ERC en más de la mitad de los pacientes durante el año siguiente al diagnóstico¹³.

Mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño renal por hemoproteínas

El principal efecto de las hemoproteínas en el riñón es su toxicidad directa sobre las células tubulares, independientemente de la causa que origine su liberación (hemo- o mioglobinuria) (fig. 2). En condiciones normales, la Hb se une a la haptoglobina y forman el complejo Hb-haptoglobina en el plasma¹⁴. Este complejo es demasiado grande para ser filtrado por el glomérulo y es degradado por el bazo, médula ósea e hígado. Sin embargo, en situaciones de hemólisis intravascular, la liberación masiva de Hb provoca que la haptoglobina se consuma. Como consecuencia, la Hb permanece más tiempo en el plasma y es más susceptible de disociarse en dímeros, los cuales son filtrados más fácilmente por el glomérulo. A diferencia de la Hb, la Mb atraviesa directamente la membrana

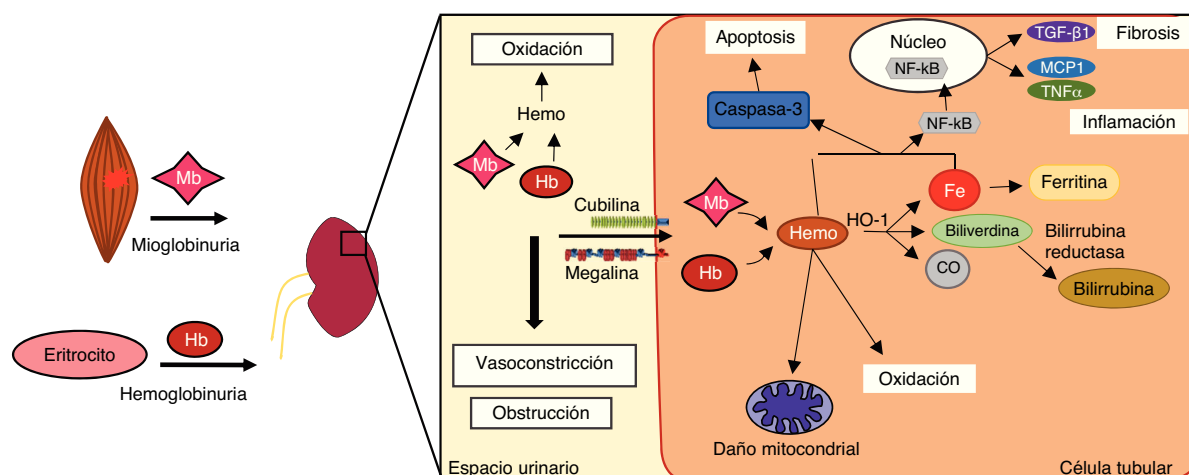


Figura 2 – Mecanismos de daño renal por hemoproteínas.

de filtración glomerular debido a su menor tamaño molecular.

Una vez en la luz del túbulo, las hemoproteínas se pueden reabsorber por los túbulos proximales a través del complejo de receptores megalina/cubilina¹⁴ o bien degradarse liberando el grupo hemo y hierro libre, los cuales también tienen acciones deletéreas, tales como neutralización del óxido nítrico, vasoconstricción e isquemia¹⁵. El descenso en la biodisponibilidad del óxido nítrico provoca la desregulación de factores que controlan el tono vascular, como endotelina-1, tromboxano A2, factor de necrosis tumoral e isoprostanos^{16,17}. La Hb y la Mb también son potentes agentes vasoconstrictores, ya que también reaccionan con el óxido nítrico, tal y como se ha descrito en enfermedades asociadas a hemólisis intravascular y rabdomiólisis¹⁸⁻²⁰. En la luz del túbulo, tanto la Mb como la Hb son capaces de precipitar y formar agregados con la proteína Tamm-Horsfall y originar los cilindros hemáticos, los cuales provocan obstrucción intratubular en los segmentos distales de las nefronas²¹. Esta obstrucción se encuentra favorecida por el pH ácido de la orina, que incrementa la estabilidad de los enlaces entre las hemoproteínas y la proteína Tamm-Horsfall^{22,23}.

En el interior de las células tubulares, las hemoproteínas se disocian liberando las globinas y el grupo hemo, el cual induce estrés oxidativo, muerte celular, así como la producción de citocinas inflamatorias y fibrosis, tal y como describiremos a continuación.

Estrés oxidativo

Las hemoproteínas presentan distintas formas redox y son una fuente endógena de especies reactivas de oxígeno²⁴. Cuando las hemoproteínas son captadas por las células tubulares, el grupo hemo es oxidado de Fe²⁺ a Fe³⁺ y da lugar a radicales hidroxilo²⁵. En presencia de peróxidos, el Fe³⁺ se oxida a Fe⁴⁺ y genera radicales hidroperóxido, los cuales son altamente reactivos y contribuyen a la formación de nuevas especies reactivas de oxígeno en el riñón^{26,27}. Todos estos radicales promueven la peroxidación de lípidos de las membranas plasmáticas y generan malonaldehído, el cual interviene en

la oxidación de proteínas y del material genético^{4,28,29}. Este proceso da lugar a la producción de isoprostanos, citocinas proinflamatorias y a la expresión de moléculas de adhesión, lo que amplifica la respuesta inflamatoria³⁰.

Inflamación

El grupo hemo actúa como agonista de TLR-4 e induce una respuesta inflamatoria a través de la activación del factor de transcripción NF-κB^{31,32}. A partir de su unión al *pattern recognition receptor*, la Hb promueve la activación de diversas señales de transducción como las cinasas c-Jun N-terminal, p38 y MAPK³³. Otra de las vías implicadas está mediada por la activación del inflammasoma NLRP3 (*nitrogen permease regulator like 3*), responsable de la liberación de diferentes citocinas y quimiocinas implicadas en el reclutamiento de monocitos/macrófagos³⁴. Así, se ha descrito la presencia de macrófagos de tipo proinflamatorio (M1) en fases tempranas en modelos experimentales de FRA por acumulación de hemoproteínas, que se diferencian a macrófagos antiinflamatorios (M2) en etapas posteriores^{35,36}. Estos macrófagos M2 se encuentran presentes en biopsias renales de pacientes con rabdomiólisis, favismo, hemoglobinuria paroxística nocturna y brotes de hematuria macroscópica asociada a NiGA³⁷⁻³⁹.

Muerte celular

Se han descrito distintos tipos de muerte celular en el epitelio tubular de pacientes y modelos experimentales asociados a acumulación de hemoproteínas^{4,39-43}. La necrosis y apoptosis son los tipos de muerte que mejor han sido estudiados^{34,44-46}. Los mecanismos moleculares que originan la muerte por apoptosis están asociados a una disfunción mitocondrial y a un aumento de proteínas proapoptóticas (BAX y BAD), así como a la activación de la caspasa 3, la principal caspasa efectora^{34,47}, y de proteínas de estrés de retículo endoplásmico⁴⁸. Se han descrito otros tipos de muerte celular en estas enfermedades, tales como piroptosis (muerte celular mediada por la caspasa-1 que produce fragmentación del ADN y lisis celular) y ferroptosis (muerte celular dependiente

de hierro). Así, se ha observado activación de caspasa-1 en modelos experimentales de rabiomólisis³⁴, mientras que el uso de inhibidores de ferroptosis en estos ratones redujo la muerte celular de túbulo proximal⁴⁹. Por último, la acumulación de hemoproteínas y sus derivados pueden inducir autofagia como mecanismo de defensa^{46,50,51}.

Fibrosis

La fibrosis renal es otro de los mecanismos implicados en el daño renal por hemoproteínas. De hecho, pacientes con AF presentan fibrosis renal y un aumento en orina de TGF- β , uno de los principales mediadores profibróticos⁵². Aunque los fibroblastos y las células tubulares juegan un papel muy importante en la producción de proteínas de matriz extracelular, estudios recientes indican que los macrófagos podrían amplificar la respuesta profibrótica a partir de la producción de mediadores como CTGF y TGF- β en situaciones de rabiomólisis^{35,36}.

Los túbulo renales se consideran los principales sitios de toxicidad por Hb. Sin embargo, se ha descrito la presencia de proteinuria en modelos experimentales de exposición recurrente a hemoproteínas⁵³, así como la presencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en modelos experimentales de AF⁵⁴ y en pacientes con hemólisis crónica y recurrente, tales como hemoglobinuria paroxística nocturna, SHU y AF⁵⁵. Estos pacientes desarrollan proteinuria⁵⁶ y padecen una disminución crónica de la filtración glomerular^{12,57}. Estos datos señalan un vínculo entre la hemólisis intravascular y la disfunción glomerular. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos no están claros. Se ha indicado que los cambios hemodinámicos asociados a esta enfermedad pueden ser responsables de la proteinuria y del daño renal progresivo, sin embargo, no hay pruebas definitivas de esta hipótesis⁵⁸. Dado que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria implica pérdida de podocitos, es posible que estas células también puedan sufrir daños mediados por hemoproteínas. En este sentido, datos sin publicar de nuestro grupo muestran que los podocitos son capaces de captar Hb, lo cual induce estrés oxidativo y muerte de estas células, así como pérdida de proteínas implicadas en el proceso de filtración glomerular, como sinaptodina y nefrina.

Mecanismos de defensa frente a la toxicidad renal de las hemoproteínas

Existen 2 tipos de mecanismos de protección frente a los efectos nocivos de las hemoproteínas: los directos y los indirectos. Los mecanismos directos promueven el catabolismo de las hemoproteínas y derivados, mientras que los indirectos disminuyen el estrés oxidativo derivado de la presencia de estas moléculas, eliminando las especies reactivas de oxígeno o reparando los posibles daños ocasionados (fig. 3). A continuación, revisaremos cada uno de estos mecanismos de defensa en relación con el daño renal por hemoproteínas.

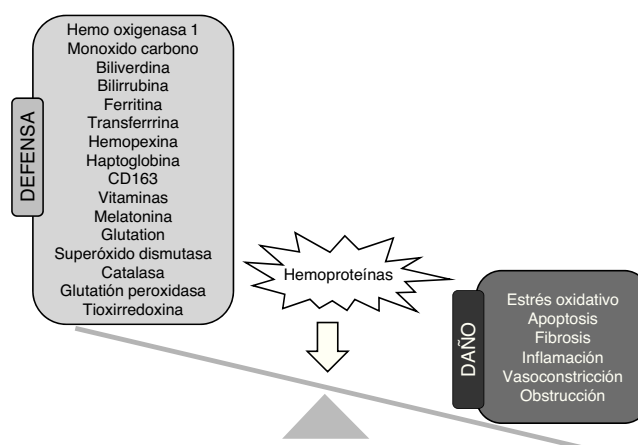


Figura 3 – Principales mecanismos de defensa y efectos adversos de la acumulación renal de hemoproteínas.

Mecanismos directos

Haptoglobina

La haptoglobina (Hp) es una glicoproteína presente en el plasma en concentraciones elevadas (0,3-3 g/L) y que es secretada principalmente por hepatocitos, aunque también se sintetiza en otros tejidos, incluido el riñón. La Hp se une a la Hb de forma irreversible e impide su filtración en el riñón⁵⁹ y su translocación al endotelio⁶⁰, lo que contrarresta sus efectos nocivos⁶¹. La Hp también puede unirse a Mb, aunque con menor afinidad que a la Hb⁶². La unión de Hb-Hp promueve la interacción y posterior internalización de este complejo a través del receptor de membrana CD163 presente en monocitos-macrófagos⁶³. Los niveles de Hp están muy disminuidos en pacientes con hemólisis crónicas, tales como AF⁶⁴, ya que la Hp se degrada tras ser endocitada⁶⁵. Se ha descrito la importancia de esta proteína a partir de estudios en ratones *knock out* para Hp, los cuales son más sensibles al daño por hemólisis⁵⁹. Estudios en modelos animales de AF o rabiomólisis han demostrado que la administración de Hp reduce la vasooclusión³¹, el estrés oxidativo⁶⁶ y el daño renal^{60,67,68}.

CD163

CD163 es un receptor presente en la superficie de monocitos circulantes y macrófagos, cuya función principal es el aclaramiento tisular de Hb⁶³. CD163 tiene una alta afinidad por los complejos Hb-Hp, aunque también es capaz de unirse a la Hb libre⁶⁹. Los macrófagos que expresan CD163 presentan una menor liberación de peróxido de hidrógeno e importantes funciones antiinflamatorias a través de la producción de IL-10 y estimulación de HO-1⁷⁰. Nuestro grupo ha observado un aumento de los macrófagos que expresan CD163 en biopsias renales de pacientes con hemólisis masivas, tales como hemoglobinuria paroxística nocturna³⁷ y favismo³⁹. La expresión renal de CD163 estaba incrementada en áreas donde se acumulaba hierro y marcadores de estrés oxidativo. Recientemente, hemos descrito la presencia de CD163 en riñones de pacientes y modelos experimentales de rabiomólisis³⁵. Puesto que las funciones antiinflamatorias y antioxidantes de CD163 son bien conocidas, estos datos indican que CD163

puede ejercer un papel nefroprotector en respuesta a la acumulación renal de hemoproteínas.

Hemoxigenasa

La hemoxigenasa (HO) es uno de los principales mecanismos protectores en situaciones de sobrecarga renal de Mb y Hb. La HO es la enzima responsable de degradar el grupo hemo, liberando biliverdina, Fe²⁺ y monóxido de carbono⁷¹, los cuales son potentes moléculas antiinflamatorias y antioxidantes que potencian los efectos beneficiosos de la HO^{72,73}. Existen 3 isoformas de HO (HO-1, HO-2 y HO-3), que se diferencian en su distribución tisular, regulación y función. A diferencia de las otras isoformas, la expresión de HO-1 se induce en condiciones de estrés oxidativo y se expresa en muchos tejidos, incluido el riñón⁷⁴. La expresión renal de HO-1 está aumentada en modelos experimentales de hemoglobiuria y rabdomiólisis, así como en pacientes con hemólisis intravascular^{66,75,76}. El déficit de esta enzima en pacientes con hemólisis intravascular incrementa el daño tubular y glomerular⁷⁷. En esta misma línea, animales *knock out* para HO-1 muestran que estos son más sensibles a la rabdomiólisis, presentan niveles más elevados de creatinina y mayor mortalidad⁷⁸.

Transferrina

La transferrina (Tf) es una glicoproteína secretada principalmente por el hígado y que se une al hierro libre para disminuir sus efectos adversos⁷⁹. En función de la concentración de hierro, las células tubulares expresan el receptor de Tf (TfR1), que juega un papel esencial en el metabolismo de esta molécula a nivel renal⁸⁰. Su expresión está regulada por las proteínas *iron-regulatory proteins* 1 y 2, altamente expresadas en los túbulos proximales, y que actúan como sensores de los niveles de hierro⁸¹⁻⁸³. En condiciones normales, aproximadamente el 30% de los sitios de unión a hierro de la Tf se encuentran saturados, sin embargo, estos valores se incrementan cuando existen trastornos asociados a la acumulación de hierro⁸⁴, como en el caso de hemocromatosis severa, en la que la saturación de la Tf excede el 60%^{85,86}. Además, pacientes o modelos experimentales de hipotransferrinemia presentan niveles bajos de Tf, lo que promueve la sobrecarga renal de hierro^{87,88}.

Hemopexina

La hemopexina (Hx) es una proteína plasmática que acompleja al grupo hemo para su posterior internalización y excreción hepática mediante su unión al receptor LRP1 (*LDL receptor-related protein-1*)⁸⁹⁻⁹¹. En situaciones de hemólisis, la Hb se oxida y libera el grupo hemo al torrente circulatorio para posteriormente unirse a la albúmina sérica, que cede el grupo hemo a la Hx y libera el complejo en el hígado. Una vez en el hepatocito, el complejo Hx-hemo se degrada en el lisosoma, aunque una pequeña cantidad de Hx es reciclada y devuelta a la circulación. Por ello, en pacientes con eventos hemolíticos, la concentración plasmática de la Hx sérica disminuye⁹²⁻⁹⁵, mientras que se acumula en la corteza renal y aumentan sus niveles en orina⁹⁶. La Hx ejerce un papel protector frente a los efectos nocivos del grupo hemo^{31,32,97}. Así, ratones *knock out* para Hx presentan una peor recuperación de la función renal tras sufrir un evento de hemólisis intravascular, ya que

presentan una mayor acumulación renal de hierro y, por tanto, mayores niveles de estrés oxidativo^{98,99}.

Ferritina

La ferritina es una proteína compuesta por 24 subunidades que forman una estructura esférica hueca¹⁰⁰. Tiene como principal función almacenar hierro en su interior, por lo que posee una capacidad protectora frente a la toxicidad causada por el hierro y las hemoproteínas. Tras la reacción catalizada por HO-1, el hierro se libera del grupo hemo y se almacena en el interior de la ferritina¹⁰¹. La expresión de ferritina está regulada por la concentración de hierro y la actividad de la HO-1¹⁰². Esta proteína juega un papel crucial en las enfermedades asociadas a hemoproteínas, ya que los ratones deficientes en ferritina muestran un daño renal notable¹⁰³, y es un buen marcador sérico de AF¹⁰⁴. Además, los niveles plasmáticos de Tf están aumentados en ratones deficientes para ferritina sometidos a rabdomiólisis¹⁰³.

Nrf2

Nrf2 es un factor de transcripción que controla la expresión de numerosos genes antioxidantes como HO-1 y ferritina^{105,106}. En condiciones normales, Nrf2 se encuentra en el citoplasma unido a su represor Keap1, el cual es susceptible a cambios en el estado redox y está sujeto a degradación proteolítica a través del proteasoma. En presencia de estrés oxidativo, Nrf2 se libera de Keap1 y se transloca al núcleo, donde activa la expresión de genes antioxidantes¹⁰⁷⁻¹¹². La activación de Nrf2 resulta beneficiosa frente al daño renal asociado a acumulación de hemoproteínas en modelos experimentales y pacientes con anemia hemolítica¹¹³⁻¹¹⁵.

Mecanismos indirectos

Este segundo grupo está formado por moléculas antioxidantes y diversas enzimas antioxidantes.

Mecanismos no enzimáticos

Existen numerosas moléculas presentes en el organismo con actividad antioxidante, tales como vitaminas, melatonina o bilirrubina. Estas moléculas neutralizan los radicales libres y han sido implicadas en la protección frente al daño renal por hemoproteínas.

Un grupo de antioxidantes importante lo constituyen las vitaminas, entre ellas la vitamina C, que reacciona con el anión superóxido y peróxidos lipídicos, reduciendo el estrés oxidativo inducido por la lisis de eritrocitos *in vitro*¹¹⁶ e *in vivo*¹¹⁷. En esta línea, el tratamiento con vitamina C resultó efectivo en un contexto de FRA por hemoglobinemia en un paciente con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa¹¹⁸. Los niveles de vitamina C disminuyen tras el desarrollo de rabdomiólisis y su administración redujo parcialmente las alteraciones histológicas así como la función renal en modelos experimentales de rabdomiólisis¹¹⁹. Otra vitamina importante es la vitamina E, ya que ejerce un papel relevante en el mantenimiento del balance redox y la integridad de las membranas celulares, actuando sobre los radicales peróxido e hidropéroxido. La administración de vitamina E inhibió la lisis de eritrocitos de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, lo que señala a esta vitamina como tratamiento efectivo

para estos pacientes^{120,121}. A diferencia de la vitamina C, el tratamiento con vitamina E no ha resultado ser tan efectivo en rabiomiólisis¹²².

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal con numerosas propiedades antioxidantes ya que neutraliza radicales libres como el peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, peroxinitrito o el anión superóxido. Esta molécula también estimula la expresión de otras moléculas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Diversos estudios han mostrado un papel protector de esta hormona en modelos de FRA por rabiomiólisis o hemólisis intravascular, al disminuir la necrosis tubular y la peroxidación lipídica asociadas a ambas condiciones^{117,123}.

El glutatión en su estado reducido (GSH) es un potente antioxidante celular que se puede oxidar a glutatión disulfuro (GSSG) por diversas reacciones enzimáticas. Diversos modelos experimentales de mio- o hemoglobinuria, así como estudios en pacientes con SHU y AF, muestran una reducción de los niveles de GSH a nivel renal^{117,123-128}. La depleción de GSH incrementa la toxicidad mediada por estrés oxidativo en estas enfermedades, ya que el tratamiento con N-acetilcisteína, al restaurar los niveles de GSH, disminuye las alteraciones histológicas e inhibe la muerte celular asociada a estas condiciones^{129,130}.

Mecanismos enzimáticos

Este grupo encuadra moléculas con actividad enzimática que disminuyen el contenido de especies reactivas de oxígeno intracelular y, por tanto, protegen a la célula del daño oxidativo. La superóxido dismutasa (SOD) tiene la capacidad de dismutar el O_2^- en O_2 y H_2O_2 . Para la eliminación del H_2O_2 , existen otras enzimas con actividad peroxidasa, como son la catalasa, la glutatión peroxidasa (GPx) y la tioxirredoxina reducida (TRX). La catalasa es una oxidoreductasa que cataliza la reacción de descomposición de H_2O_2 en O_2 y agua. La Gpx cataliza la descomposición de H_2O_2 mediante la oxidación de GSH a GSSG y agua. La actividad de la GPx, catalasa y SOD se encuentra reducida en modelos experimentales de hemólisis intravascular¹¹⁷ y rabiomiólisis^{125,128,131-134}. Además, los niveles plasmáticos de GPx y SOD se correlacionaron de forma negativa con la albuminuria en pacientes con AF¹³⁵. Finalmente, la TRX protege del daño renal asociado a rabiomiólisis mediante la reducción del estrés oxidativo y la inflamación¹³⁶.

Tratamientos

En la actualidad no existe ningún tratamiento específico dirigido a evitar el daño inducido por la ferroproteínas en sus diferentes formas de presentación clínica. La alcalinización de la orina podría resultar beneficiosa al disminuir la disociación del hierro presente en las hemoproteínas. Esta alcalinización se puede realizar con bicarbonato oral con monitorización del pH urinario y sérico. Sin embargo, un claro beneficio no ha sido fehacientemente demostrado. El empleo de bloqueantes de los canales del calcio en modelos experimentales ha demostrado un incremento en la excreción urinaria de hierro por mecanismos aún desconocidos, lo que provoca, en última instancia, una disminución de la acumulación de hierro a nivel renal¹³⁷.

El uso de los quelantes de hierro en enfermedades asociadas a acumulación de esta molécula reduce el daño oxidativo¹³⁸, además de evitar el depósito de hierro¹³⁹. La deferoxamina administrada profilácticamente disminuye el estrés oxidativo derivado de la presencia de Hb¹⁴⁰. Los quelantes de hierro disminuyen la toxicidad producida por el depósito masivo de hierro en pacientes politransfundidos¹⁴¹, aunque trabajos recientes cuestionan su capacidad nefroprotectora en el FRA inducido por hemoglobina¹⁴². Debemos recordar que ciertos quelantes del hierro, como el deferasirox¹⁴³ o la deferoxamina¹⁴⁴, son potenciales agentes nefrotóxicos, lo que obliga a realizar un seguimiento estrecho durante su uso¹⁴⁵.

El tratamiento profiláctico con antioxidantes como la N-acetilcisteína ha dado buenos resultados en la prevención del daño tubular secundario a mio- o hemoglobinuria¹⁴⁶. Otros antioxidantes, como el acetaminofen, también resultan efectivos^{27,147}. El posible papel protector de la vitamina E¹⁴⁸ o C²⁷, así como polifenoles¹⁴⁹, flavonoides^{128,150-152} o la L-carnitina¹⁵³ también ha sido investigado, con resultados dispares, tal y como comentamos anteriormente. Recientes estudios también han abordado el uso de células madre, con resultados positivos, sobre todo en modelos de rabiomiólisis¹⁵⁴.

Ensayos clínicos

En el momento actual los ensayos clínicos en marcha para el tratamiento de los trastornos ocasionados por hemoproteínas se centran en 2 aspectos. El primero consiste en tratar la enfermedad de base para evitar la liberación a plasma de las hemoproteínas y el segundo en paliar el daño que las hemoproteínas pueden ocasionar una vez liberadas. De este modo, en enfermedades como el SHU atípico y la hemoglobinuria paroxística nocturna, la mayoría de los ensayos prueban fármacos que actúan sobre el sistema del complemento, principalmente eculizumab, o bien nuevas moléculas que actúan a otros niveles. Entre ellas destacan: CCX168 (antagonista de C5aR); conversina (proteína que evita la acción sobre C5 de su convertasa), TT30 (ALXN1102 y ALXN1103; proteínas recombinantes que contienen los dominios 1-5 del factor H y disminuyen la actividad de las convertasas del complemento y activan el factor I), LFG316 (anticuerpo monoclonal anti-C5), APL2 (inhibidor de C3) y ALN-CC5 (inhibidor a nivel hepático de la síntesis de C5) (tabla 1). Además, en el SHUa se están desarrollando anticuerpos contra MASP-2 llamados OMS 723. En AF existen ensayos con fármacos como SCD 101 o ICA-17043 (evita que los hematíes se conviertan en falciformes), con decitabina, vorinostat y panobinostat (para aumentar la hemoglobina fetal) y con estatinas, nitrato sódico y ambrisentan (antagonista selectivo del receptor de endotelina A) para mejorar la disfunción endotelial, mantener una buena perfusión tisular en las crisis y evitar la rotura de los hematíes. SCD 101 también se ha usado en la talasemia beta.

Por otro lado, una vez que las hemoproteínas se han liberado al plasma, los ensayos se centran en 2 estrategias. La primera consiste en intentar retirar dichas moléculas del plasma. Así se ha hecho en algunos ensayos en pacientes con rabiomiólisis que precisan de terapia renal sustitutiva

Tabla 1 – Ensayos clínicos en enfermedades asociadas a acumulación renal de hemoproteínas

	Trastorno	Modo de actuación	Tratamiento del ensayo	Número en Clinical Trials			
Tratamiento de la enfermedad de base	SHU	Inhibición del complemento	Ecuzumab	NCT00838513			
			CCX168	NCT02464891			
	Hemoglobinuria paroxística nocturna	Inhibición del complemento	Anticuerpo contra MASP-2	OMS 721	NCT02222545		
			Inhibición del complemento	Conversina	NCT02591862		
				TT30	NCT01335165		
				LFG316	NCT02534909		
				APL2	NCT02588833		
				ALN-CC5	NCT02352493		
				SCD-101	NCT02380079		
				ICA-17043	NCT00294541		
Anemia falciforme	Modificadores covalentes de la hemoglobina	Aumento de producción de hemoglobina fetal	Decitabina	NCT01375608			
			Vorinostat	NCT01000155			
			Panobinostat	NCT01245179			
			Mejora del funcionamiento del endotelio	Simvastatina	NCT00508027		
				Nitrato sódico	NCT00095472		
				Ambrisentan	NCT02712346		
			Prevención del daño causado por las hemoproteínas	Rabdomiólisis	Eliminación de mioglobina mediante técnicas de terapia renal sustitutiva	Terapias continuas	NCT00391911
						Filtros de alto cut off HicoRhabdo	NCT01467180
						Imunoabsorción (CytoSorb®)	NCT02111018
						N-acetil cisteína	NCT00391911
Malaria	Disminución de la oxidación	Disminución de la oxidación	Paracetamol	NCT01641289			
			Deferasirox	NCT00560820			
Talasemia beta	Quelantes del hierro	Quelantes del hierro	Exjade-desferal	NCT00901199			

en los que se han analizado los efectos de técnicas continuas, hemofiltros de alto cut off o técnicas de inmuoabsorción (CytoSorb®) para eliminar lo más rápidamente posible la Mb del plasma. La segunda estrategia se basa en disminuir su efecto tóxico. Para ello se está intentando evitar la oxidación inducida por hemoglobinuria en la malaria con paracetamol y la inducida por mioglobinuria con N-acetilcisteína. También hay ensayos en marcha que emplean quelantes de hierro (deferasirox o la combinación exjade-desferal) en la talasemia para evitar el depósito de este elemento en los órganos diana.

Conclusión

La acumulación de hemoproteínas en el riñón resulta nefrotóxica. Actualmente disponemos de evidencias que muestran efectos adversos no solo a corto plazo, sino pérdida crónica de la función renal. Aunque se han descrito numerosos efectos adversos de estas moléculas, es necesario seguir caracterizando los mecanismos patogénicos de las hemoproteínas para identificar nuevas dianas terapéuticas y evitar sus efectos adversos. En este sentido, los podocitos podrían ser nuevas dianas celulares de los efectos nocivos de las hemoproteínas. Desde el punto de vista terapéutico, los datos de los que disponemos en la actualidad se basan fundamentalmente en estudios en modelos animales. Medidas terapéuticas dirigidas a disminuir la mio- o la hemoglobinuria serían de gran importancia para evitar el daño renal por estas moléculas.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por una ayuda de la Sociedad Española de Nefrología a Investigación en Nefrología, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) (ISCIII/FEDER) (Pro-

grama Miguel Servet: CP10/00479 y CPII16/00017; PI13/00802 and PI14/00883) y Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT) a JAM, Fundación Conchita Rábago a MGH, REDinREN (RD012/0021), FIS PI13/02502 y ICI14/00350 a MP, y FIS/FEDER PI14/00386 y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM) a JE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, Muirhead H, Will G, North AC. Structure of haemoglobin: A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis. *Nature* [Internet]. 2016;185:416–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990801>.
- Hamel Y, Mamoune A, Mauvais F-X, Habarou F, Lallement L, Romero NB, et al. Acute rhabdomyolysis and inflammation. *J Inher Metab Dis* [Internet]. 2015;38:621–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-015-9827-7>.
- Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2007;2:210–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-007-0060-8>.
- Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2015;40:520–32. Disponible en: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000368528>.
- Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praga M, et al. AKI associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiological consequences. *Clin J Am Soc Nephrol*

- [Internet]. 2012;7:175–84. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.01970211>
6. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *JAMA* [Internet]. 2005;293:1653. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.13.1653>.
 7. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2005;84:377–85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267412>
 8. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2001;27:803–11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430535>
 9. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* [Internet]. 2015;35:421–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456110>.
 10. Trang TT, Phu NH, Vinh H, Hien TT, Cuong BM, Chau TT, et al. Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1992;15:874–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1445988>.
 11. Saraf SL, Zhang X, Kaniyas T, Lash JP, Molokie RE, Oza B, et al. Haemoglobinuria is associated with chronic kidney disease and its progression in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2014;164:729–39. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12690>.
 12. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* [Internet]. 2010;85:553–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21757>.
 13. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998;9:1126–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9621299>.
 14. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: Implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;18:414–20. Disponible en: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2006080894>.
 15. Heyman SN, Brezis M. Acute renal failure in glomerular bleeding: A puzzling phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1995;10:591–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566565>.
 16. Reeder BJ, Svistunenko DA, Cooper CE, Wilson MT. The radical and redox chemistry of myoglobin and hemoglobin: From in vitro studies to human pathology. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2004;6:954–66. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2004.6.954>.
 17. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003;14:2199–210. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12874476>.
 18. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* [Internet]. 2002;8:1383–9. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm799>.
 19. Villagra J, Shiva S, Hunter LA, Machado RF, Gladwin MT, Kato GJ. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood* [Internet]. 2007;110:2166–72. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2006-12-061697>.
 20. Donadee C, Raat NJH, Kaniyas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation* [Internet]. 2011;124:465–76. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008698>.
 21. Khalighi MA, Henriksen KJ, Chang A, Meehan SM. Intratubular hemoglobin casts in hemolysis-associated acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65:337–41. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614011901>.
 22. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* [Internet]. 1996;49:314–26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821813>.
 23. Krouzický A, Matějovic M, Rokyta R, Novák I. [Rhabdomyolysis—development, causes, sequelae and therapy] [artículo en checo]. *Vnitr Lek* [Internet]. 2003;49:668–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14518093>.
 24. Buehler PW, Alayash AI. Redox biology of blood revisited: The role of red blood cells in maintaining circulatory reductive capacity. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2005;7(11–12):1755–60. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2005.7.1755>.
 25. Baron CP, Andersen HJ. Myoglobin-induced lipid oxidation. A review. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2002;50:3887–97. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf011394w>.
 26. Gutteridge JM. Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. *FEBS Lett* [Internet]. 1986;201:291–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2423372>.
 27. Boutaud O, Roberts LJ. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2011;51:1062–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034813>.
 28. Jia Y, Buehler PW, Boykins RA, Venable RM, Alayash AI. Structural basis of peroxide-mediated changes in human hemoglobin: A novel oxidative pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2007;282:4894–907. Disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M609955200>.
 29. Buehler PW, D'Agnillo F, Schaefer DJ. Hemoglobin-based oxygen carriers: From mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design. *Trends Mol Med* [Internet]. 2010;16:447–57. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471491410001097>.
 30. Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodier D, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* [Internet]. 1998;273:31731–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822635>.
 31. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 2014;123:377–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277079>.
 32. Lin T, Sammy F, Yang H, Thundivalappil S, Hellman J, Tracey KJ, et al. Identification of hemopexin as an anti-inflammatory factor that inhibits synergy of hemoglobin with HMGB1 in sterile and infectious inflammation. *J Immunol* [Internet]. 2012;189:2017–22. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1103623>.
 33. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* [Internet]. 2008;454:428–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650913>.
 34. Komada T, Usui F, Kawashima A, Kimura H, Karasawa T, Inoue Y, et al. Role of NLRP3 inflammasomes for

- rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:10901. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep10901>.
35. Rubio-Navarro A, Carril M, Padro D, Guerrero-Hue M, Tarín C, Samaniego R, et al. CD163-macrophages are involved in rhabdomyolysis-induced kidney injury and may be detected by MRI with targeted gold-coated iron oxide nanoparticles. *Theranostics* [Internet]. 2016;6:896–914. Disponible en: <http://www.thno.org/v06p0896.htm>.
 36. Belliere J, Casemayou A, Ducasse L, Zakaroff-Girard A, Martins F, Iacovoni JS, et al. Specific macrophage subtypes influence the progression of rhabdomyolysis-induced kidney injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015;26:1363–77. Disponible en: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2014040320>.
 37. Ballarín J, Arce Y, Torra Balcells R, Diaz Encarnación M, Manzarbeitia F, Ortiz A, et al. Acute renal failure associated to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria leads to intratubular haemosiderin accumulation and CD163 expression. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26:3408–11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771756>.
 38. Gutiérrez E, Egado J, Rubio-Navarro A, Buendía I, Blanco Colio LM, Toldos O, et al. Oxidative stress macrophage infiltration and CD163 expression are determinants of long-term renal outcome in macrohematuria-induced acute kidney injury of IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2012;121(1–2):c42–53. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000342385>.
 39. García-Camín RM, Goma M, Osuna RG, Rubio-Navarro A, Buendía I, Ortiz A, et al. Molecular mediators of favism-induced acute kidney injury. *Clin Nephrol* [Internet]. 2014;81:203–9. Disponible en: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=10009&doi=10.5414/CN107520&L=0.
 40. Bae MN, Kwak DH, Park SJ, Choi BS, Park CW, Choi YJ, et al. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17:4. Disponible en: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0217-z>.
 41. Tsai C-W, Wu V-C, Lin W-C, Huang J-W, Wu M-S. Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71:1187. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815522709>.
 42. Hussain S, Qureshi A, Kazi J. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2013;123(1–2):28–35. Disponible en: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000351345>.
 43. Lye WC, Leong SO, Lee EJ. Rhabdomyolysis with acute tubular necrosis—a nonglomerular cause of dysmorphic hematuria. *N Engl J Med* [Internet]. 1992;327:570–1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635582>.
 44. Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest* [Internet]. 2012;122:1444–58. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/59770>.
 45. Gonzalez-Michaca L. Heme: A determinant of life and death in renal tubular epithelial cells. *AJP Ren Physiol* [Internet]. 2004;286:370F–377. Disponible en: <http://ajprenal.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajprenal.00300.2003>.
 46. Fahling M, Mathia S, Paliege A, Koesters R, Mrowka R, Peters H, et al. Tubular von Hippel-Lindau knockout protects against rhabdomyolysis-induced AKI. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24:1806–19. Disponible en: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2013030281>.
 47. Kim JH, Lee SS, Jung MH, Yeo HD, Kim HJ, Yang JI, et al. N-acetylcysteine attenuates glycerol-induced acute kidney injury by regulating MAPKs and Bcl-2 family proteins. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010;25:1435–43. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfp659>.
 48. Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, Opitz L, Garcia-Rubio I, Baek JH, et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis* [Internet]. 2016;7:e2064. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/cddis.2015.392>.
 49. Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, et al. Ferrostatis inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2014;136:4551–6. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja411006a>.
 50. Funk JA, Schnellmann RG. Persistent disruption of mitochondrial homeostasis after acute kidney injury. *AJP Ren Physiol* [Internet]. 2012;302:F853–64. Disponible en: <http://ajprenal.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajprenal.00035.2011>.
 51. Higdon AN, Benavides GA, Chacko BK, Ouyang X, Johnson MS, Landar A, et al. Hemin causes mitochondrial dysfunction in endothelial cells through promoting lipid peroxidation: The protective role of autophagy. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2012;302:H1394–409. Disponible en: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00584.2011>.
 52. Ghobrial EE, Abdel-Aziz HA, Kaddah AM, Mubarak NA. Urinary transforming growth factor β -1 as a marker of renal dysfunction in sickle cell disease. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2016;57:174–80. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957215001229>.
 53. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: Chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* [Internet]. 2000;57:2423–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844611>.
 54. De Paepe ME, Trudel M. The transgenic SAD mouse: A model of human sickle cell glomerulopathy. *Kidney Int* [Internet]. 1994;46:1337–45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853792>.
 55. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyaline in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 1996;10:687–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8971879>.
 56. Noris M, Mele C, Remuzzi G. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11:245–52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599621>.
 57. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *JAMA* [Internet]. 2014;312:2115–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393378>.
 58. Schmitt F, Martinez F, Brillet G, Giatras I, Choukroun G, Girot R, et al. Early glomerular dysfunction in patients with sickle cell anemia. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998;32:208–14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708603>.
 59. Lim SK, Kim H, Lim SK, bin Ali A, Lim YK, Wang Y, et al. Increased susceptibility in Hp knockout mice during acute hemolysis. *Blood* [Internet]. 1998;92:1870–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731043>.

60. Lipiski M, Deuel JW, Baek JH, Engelsberger WR, Buehler PW, Schaer DJ. Human Hp 1-1 and Hp 2-2 phenotype-specific haptoglobin therapeutics are both effective in vitro and in guinea pigs to attenuate hemoglobin toxicity. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2013 Nov 10;19:1619–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418677>.
61. Andersen AR, Hasselbalch SG, Paulson OB, Lassen NA, Kristensen K, Neirinckx RD. Evaluation of a 99Tcm bound brain scanning agent for single photon emission computed tomography. *Acta Radiol Suppl* [Internet]. 1986;369:456–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2980525>.
62. Sakata S, Yoshioka N, Atassi MZ. Human haptoglobin binds to human myoglobin. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 1986;873:312–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3756181>.
63. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* [Internet]. 2001;409:198–201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196644>.
64. Muller-Eberhard U, Javid J, Liem HH, Hanstein A, Hanna M. Plasma concentrations of hemopexin, haptoglobin and heme in patients with various hemolytic diseases. *Blood* [Internet]. 1968;32:811–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5687939>.
65. Nielsen MJ, Møller HJ, Moestrup SK. Hemoglobin and heme scavenger receptors. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2010;12:261–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19659436>.
66. Chintagari NR, Nguyen J, Belcher JD, Vercellotti GM, Alayash AI. Haptoglobin attenuates hemoglobin-induced heme oxygenase-1 in renal proximal tubule cells and kidneys of a mouse model of sickle cell disease. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2015;54:302–6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979614001569>.
67. Boretti FS, Buehler PW, D'Agnillo F, Kluge K, Glaus T, Butt OI, et al. Sequestration of extracellular hemoglobin within a haptoglobin complex decreases its hypertensive and oxidative effects in dogs and guinea pigs. *J Clin Invest* [Internet]. 2009;119:2271–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620788>.
68. Chintagari NR, Nguyen J, Belcher JD, Vercellotti GM, Alayash AI. Haptoglobin attenuates hemoglobin-induced heme oxygenase-1 in renal proximal tubule cells and kidneys of a mouse model of sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2015;54:302–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582460>.
69. Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, Boykins RA, Schoedon G, Alayash AI, et al. CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin. *Blood* [Internet]. 2006;107:373–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16189277>.
70. Boyle JJ. Heme and haemoglobin direct macrophage Mhem phenotype and counter foam cell formation in areas of intraplaque haemorrhage. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2012;23:453–61. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041433-201210000-00008>.
71. Banerjee TS, Giri AK. Effects of sorbic acid and sorbic acid-nitrite in vivo on bone marrow chromosomes of mice. *Toxicol Lett* [Internet]. 1986;31:101–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3715920>.
72. Jansen T, Daiber A. Direct antioxidant properties of bilirubin and biliverdin is there a role for biliverdin reductase? *Front Pharmacol* [Internet]. 2012;3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00030/Abstract>.
73. Beckman JD, Belcher JD, Vineyard JV, Chen C, Nguyen J, Nwaneri MO, et al. Inhaled carbon monoxide reduces leukocytosis in a murine model of sickle cell disease. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2009;297:H1243–53. Disponible en: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00327.2009>.
74. Nath KA. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2014;23:17–24. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041552-201401000-00004>.
75. Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA, Zorov SD, Silachev DN, Plotnikov EY, et al. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2016;256:64–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329933>.
76. Boddu R, Hull TD, Bolisetty S, Hu X, Moehle MS, Daher JPL, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 deficiency is protective in rhabdomyolysis-induced kidney injury. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2015;24:4078–93. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddv147>.
77. Ohta K, Yachie A, Fujimoto K, Kaneda H, Wada T, Toma T, et al. Tubular injury as a cardinal pathologic feature in human heme oxygenase-1 deficiency. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2000;35:863–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793020>.
78. Nath KA, Haggard JJ, Croatt AJ, Grande JP, Poss KD, Alam J. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo. *Am J Pathol* [Internet]. 2000;156:1527–35. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010650249>.
79. Aisen P. Transferrin, the transferrin receptor, and the uptake of iron by cells. *Met Ions Biol Syst* [Internet]. 1998;35:585–631. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9444770>.
80. Kawabata H, Fleming RE, Gui D, Moon SY, Saitoh T, O'Kelly J, et al. Expression of hepcidin is down-regulated in Tfr2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* [Internet]. 2005;105:376–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345587>.
81. Gdaniec Z, Sierzputowska-Gracz H, Theil EC. Iron regulatory element and internal loop/bulge structure for ferritin mRNA studied by cobalt(III) hexammine binding, molecular modeling, and NMR spectroscopy. *Biochemistry* [Internet]. 1998;37:1505–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484220>.
82. Address KJ, Basilion JP, Klausner RD, Rouault TA, Pardi A. Structure and dynamics of the iron responsive element RNA: Implications for binding of the RNA by iron regulatory binding proteins. *J Mol Biol* [Internet]. 1997;274:72–83. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283697913772>.
83. Meyron-Holtz EG, Ghosh MC, Iwai K, LaVaute T, Brazzolotto X, Berger UV, et al. Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis. *EMBO J* [Internet]. 2004;23:386–95. Disponible en: <http://emboj.embopress.org/cgi/doi/10.1038/sj.emboj.7600041>.
84. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* [Internet]. 2010;142:24–38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603012>.
85. Wright TL, Brissot P, Ma WL, Weisiger RA. Characterization of non-transferrin-bound iron clearance by rat liver. *J Biol Chem* [Internet]. 1986;261:10909–14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3733737>.

86. Gkouvatzos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012;1820:188–202. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416511002674>.
87. Trenor CC, Campagna DR, Sellers VM, Andrews NC, Fleming MD. The molecular defect in hypotransferrinemic mice. *Blood* [Internet]. 2000;96:1113–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10910930>.
88. Bartnikas TB. Known and potential roles of transferrin in iron biology. *Biometals* [Internet]. 2012;25:677–86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294463>.
89. Boucher P, Gotthardt M, Li W-P, Anderson RG, Herz J. LRP: Role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science* [Internet]. 2003;300:329–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690199>.
90. Hvidberg V, Maniecki MB, Jacobsen C, Højrup P, Møller HJ, Moestrup SK. Identification of the receptor scavenging hemopexin-heme complexes. *Blood* [Internet]. 2005;106:2572–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947085>.
91. Lillis AP, Mikhaïlenko I, Strickland DK. Beyond endocytosis: LRP function in cell migration, proliferation and vascular permeability. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2005;3:1884–93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16102056>.
92. Muller-Eberhard U. Hemopexin. *N Engl J Med* [Internet]. 1970;283:1090–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4921465>.
93. Schaer DJ, Vinchi F, Ingoglia G, Tolosano E, Buehler PW. Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways—basic science, clinical perspectives, and drug development. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5:415. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389409>.
94. Adornato BT, Kagen LJ, Garver FA, Engel WK. Depletion of serum hemopexin in fulminant rhabdomyolysis: Evidence for an interaction of hemopexin with myoglobin-derived heme. *Arch Neurol* [Internet]. 1978;35:547–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/666618>.
95. Engler R, Jayle MF. [Clinical value of the immunochemical determination of the plasma proteins] [artículo en francés]. *Sem Hop* [Internet]. 1976;52:2481–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/188189>.
96. Zager RA, Johnson AC, Becker K. Renal cortical hemopexin accumulation in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2012;303:F1460–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993068>.
97. Vinchi F, De Franceschi L, Ghigo A, Townes T, Cimino J, Silengo L, et al. Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. *Circulation* [Internet]. 2013;127:1317–29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446829>.
98. Tolosano E, Hirsch E, Patrucco E, Camaschella C, Navone R, Silengo L, et al. Defective recovery and severe renal damage after acute hemolysis in hemopexin-deficient mice. *Blood* [Internet]. 1999;94:3906–14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572107>.
99. Vinchi F, Gastaldi S, Silengo L, Altruda F, Tolosano E. Hemopexin prevents endothelial damage and liver congestion in a mouse model of heme overload. *Am J Pathol* [Internet]. 2008;173:289–99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556779>.
100. Arosio P, Carmona F, Gozzelino R, Maccarinelli F, Poli M. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection. *Biochem J* [Internet]. 2015;472:1–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518749>.
101. Bolisetty S, Zarjou A, Hull TD, Traylor AM, Perianayagam A, Joseph R, et al. Macrophage and epithelial cell H-ferritin expression regulates renal inflammation. *Kidney Int* [Internet]. 2015;88:95–108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874599>.
102. Fervenza FC, Croatt AJ, Bittar CM, Rosenthal DW, Lager DJ, Leung N, et al. Induction of heme oxygenase-1 and ferritin in the kidney in warm antibody hemolytic anemia. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008;52:972–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805612>.
103. Zarjou A, Bolisetty S, Joseph R, Traylor A, Apostolov EO, Arosio P, et al. Proximal tubule H-ferritin mediates iron trafficking in acute kidney injury. *J Clin Invest* [Internet]. 2013;123:4423–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018561>.
104. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* [Internet]. 2013:447–56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319218>.
105. Venugopal R, Jaiswal AK. Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1996;93:14960–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8962164>.
106. Jaiswal AK. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2004;36:1199–207. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110384>.
107. Nguyen T, Sherratt PJ, Huang H-C, Yang CS, Pickett CB. Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element: Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome. *J Biol Chem* [Internet]. 2003;278:4536–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446695>.
108. Stewart D, Killeen E, Naquin R, Alam S, Alam J. Degradation of transcription factor Nrf2 via the ubiquitin-proteasome pathway and stabilization by cadmium. *J Biol Chem* [Internet]. 2003;278:2396–402. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441344>.
109. Katoh Y, Iida K, Kang M-I, Kobayashi A, Mizukami M, Tong KI, et al. Evolutionary conserved N-terminal domain of Nrf2 is essential for the Keap1-mediated degradation of the protein by proteasome. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2005;433:342–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581590>.
110. Kang M-I, Kobayashi A, Wakabayashi N, Kim S-G, Yamamoto M. Scaffolding of Keap1 to the actin cytoskeleton controls the function of Nrf2 as key regulator of cytoprotective phase 2 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101:2046–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764898>.
111. Kwak M-K, Wakabayashi N, Greenlaw JL, Yamamoto M, Kensler TW. Antioxidants enhance mammalian proteasome expression through the Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2003;23:8786–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612418>.
112. Zhang DD, Hannink M. Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2003;23:8137–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585973>.
113. Doss JF, Jonassaint JC, Garrett ME, Ashley-Koch AE, Telen MJ, Chi JT. Phase 1 study of a sulforaphane-containing broccoli sprout homogenate for sickle cell disease. *PLoS One* [Internet]. 2016;11, e0152895. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27071063>

114. Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Otsuki A, Tsuchida K, Katayama S, Hayashi M, et al. Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell model mice by Nrf2 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015;112:12169–74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371321>.
115. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Zhang P, Abdulla F, Nguyen P, et al. Control of oxidative stress and inflammation in sickle cell disease with the Nrf2 activator dimethyl fumarate. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914345>.
116. Claro LM, Leonart MSS, Comar SR, do Nascimento AJ. Effect of vitamins C and E on oxidative processes in human erythrocytes. *Cell Biochem Funct* [Internet]. 2006;24:531–5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbf.1255>.
117. Ajibade TO, Oyagbemi AA, Durotoye LA, Omóbòwálé TO, Asenuga ER, Olayemi FO. Modulatory effects of melatonin and vitamin C on oxidative stress-mediated haemolytic anaemia and associated cardiovascular dysfunctions in rats. *J Complement Integ Med* [Internet]. 2017;14. Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/jcim.2017.14.issue-1/jcim-2015-0082/jcim-2015-0082.xml>.
118. Reeves DJ, Saum LM, Birhiray R. I.V. ascorbic acid for treatment of apparent rasburicase-induced methemoglobinemia in a patient with acute kidney injury and assumed glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2016;73:e238–42. Disponible en: <http://www.ajhp.org/cgi/doi/10.2146/ajhp150591>.
119. Ustundag S, Yalcin O, Sen S, Cukur Z, Ciftci S, Demirkan B. Experimental myoglobinuric acute renal failure: The effect of vitamin C. *Ren Fail* [Internet]. 2008;30:727–35. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08860220802212965>.
120. Amer J, Zelig O, Fibach E. Oxidative status of red blood cells, neutrophils, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* [Internet]. 2008;36:369–77. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301472X07006935>.
121. Gomperts ED, Zail SS, Christensen D, Metz J. The effect of vitamin E on haemolysis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: In vitro and in vivo studies. *Scand J Haematol* [Internet]. 1975;14:81–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1145115>.
122. Kim HB, Shanu A, Wood S, Parry SN, Collet M, McMahon A, et al. Phenolic antioxidants tert-butyl-bisphenol and vitamin E decrease oxidative stress and enhance vascular function in an animal model of rhabdomyolysis yet do not improve acute renal dysfunction. *Free Radic Res* [Internet]. 2011;45:1000–12. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10715762.2011.590137>.
123. Ferraz FF, Kos AG, Janino P, Homsi E. Effects of melatonin administration to rats with glycerol-induced acute renal failure. *Ren Fail* [Internet]. 2002;24:735–46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472196>.
124. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1991;88:9833–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1946409>.
125. Manikandan R, Beulaja M, Thiagarajan R, Pandi M, Arulvasu C, Prabhu NM, et al. Ameliorative effect of ferulic acid against renal injuries mediated by nuclear factor-kappaB during glycerol-induced nephrotoxicity in Wistar rats. *Ren Fail* [Internet]. 2014;36:154–65. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2013.835223>.
126. Gomez SA, Abrey-Recalde MJ, Panek CA, Ferrarotti NF, Repetto MG, Mejías MP, et al. The oxidative stress induced in vivo by Shiga toxin-2 contributes to the pathogenicity of haemolytic uraemic syndrome. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013;173:463–72. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/cei.12124>.
127. Dasgupta T, Fabry ME, Kaul DK. Antisickling property of fetal hemoglobin enhances nitric oxide bioavailability and ameliorates organ oxidative stress in transgenic-knockout sickle mice. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol* [Internet]. 2010;298:R394–402. Disponible en: <http://ajpregu.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpregu.00611.2009>.
128. Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney. *Toxicology* [Internet]. 2004;201(1–3):143–51. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300483X04002628>.
129. Polo-Romero FJ, Fernández-Fúnez A, Broseta Viana L, Atienza MP, Sánchez Gascón F. Effect of N-acetylcysteine on antioxidant status in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Ren Fail* [Internet]. 2004;26:613–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15600251>.
130. Kim JH, Lee SS, Jung MH, Yeo HD, Kim H-J, Yang JI, et al. N-acetylcysteine attenuates glycerol-induced acute kidney injury by regulating MAPKs and Bcl-2 family proteins. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010;25:1435–43. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp659>.
131. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Batcioglu K, Kaymak K. Effects of caffeic acid phenethyl ester on glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2004;31:575–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1681.2004.04050.x>.
132. Shi Y, Xu L, Tang J, Fang L, Ma S, Ma X, et al. Inhibition of HDAC6 protects against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2017;312:F502–15. Disponible en: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00546.2016>.
133. Ibrahim M, Luchese C, Pinton S, Roman SS, Hassan W, Nogueira CW, et al. Involvement of catalase in the protective effect of binaphthyl diselenide against renal damage induced by glycerol. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. 2011;63:331–5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0940299310000242>.
134. Brandão R, Acker CI, Leite MR, Barbosa NB, Nogueira CW. Diphenyl diselenide protects against glycerol-induced renal damage in rats. *J Appl Toxicol* [Internet]. 2009;29:612–8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jat.1449>.
135. Itokua KE, Makulo JR, Lepira FB, Aloni MN, Ekulu PM, Sumaili EK, et al. Albuminuria, serum antioxidant enzyme levels and markers of hemolysis and inflammation in steady state children with sickle cell anemia. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17:178. Disponible en: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0398-0>.
136. Nishida K, Watanabe H, Ogaki S, Kodama A, Tanaka R, Imafuku T, et al. Renoprotective effect of long acting thioredoxin by modulating oxidative stress and macrophage migration inhibitory factor against rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:14471. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep14471>.
137. Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, Jakab M, Mair SM, Theurl M, et al. Ca²⁺ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. *Nat Med* [Internet]. 2007;13:448–54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293870>.
138. Roberts LJ. Inhibition of heme protein redox cycling: Reduction of ferryl heme by iron chelators and the role of a novel through-protein electron transfer pathway. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2008;44:257–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067870>.

139. Sheikh NA, Desai TR, Tirgar PR. Investigation into iron chelating and antioxidant potential of *Melilotus officinalis* in iron dextran induced iron overloaded sprague dawley rat model. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626608>.
140. Reeder BJ, Hider RC, Wilson MT. Iron chelators can protect against oxidative stress through ferryl heme reduction. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2008;44:264-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215735>.
141. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014;72:23-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726864>.
142. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N, et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: Evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005;16:2667-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987753>.
143. Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, Morales AI, Macías-Núñez JF, López-Novoa JM. Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicol Lett* [Internet]. 2011;203:154-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439361>.
144. Groebler LK, Liu J, Shanu A, Codd R, Witting PK. Comparing the potential renal protective activity of desferrioxamine B and the novel chelator desferrioxamine B-N-(3-hydroxyadamant-1-yl) carboxamide in a cell model of myoglobinuria. *Biochem J* [Internet]. 2011;435:669-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320071>.
145. Piga A, Fracchia S, Lai ME, Cappellini MD, Hirschberg R, Habr D, et al. Deferasirox effect on renal haemodynamic parameters in patients with transfusion-dependent β thalassaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2015;168:882-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402221>.
146. Ware K, Qamri Z, Ozcan A, Satoskar AA, Nadasdy G, Rovin BH, et al. N-acetylcysteine ameliorates acute kidney injury but not glomerular hemorrhage in an animal model of warfarin-related nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2013;304:F1421-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576637>.
147. Boutaud O, Moore KP, Reeder BJ, Harry D, Howie AJ, Wang S, et al. Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107:2699-704. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133658>.
148. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* [Internet]. 2005;9:158-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774072>.
149. Groebler LK, Wang XS, Kim HB, Shanu A, Hossain F, McMahon AC, et al. Cosupplementation with a synthetic, lipid-soluble polyphenol and vitamin C inhibits oxidative damage and improves vascular function yet does not inhibit acute renal injury in an animal model of rhabdomyolysis. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2012;52:1918-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343418>.
150. Rodrigo R, Bosco C, Herrera P, Rivera G. Amelioration of myoglobinuric renal damage in rats by chronic exposure to flavonol-rich red wine. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004;19:2237-44. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfh369>.
151. Chander V, Singh D, Chopra K. Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure in rats by quercetin, a bioflavonoid. *Pharmacology* [Internet]. 2005;73:49-56. Disponible en: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000081074>.
152. Avramovic V, Vlahovic P, Mihailovic D, Stefanovic V. Protective effect of a bioflavonoid proanthocyanidin-BP1 in glycerol-induced acute renal failure in the rat: Renal stereological study. *Ren Fail* [Internet]. 1999;21:627-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586425>.
153. Aydogdu N, Atmaca G, Yalcin O, Taskiran R, Tastekin E, Kaymak K. Protective effects of L-carnitine on myoglobinuric acute renal failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2006;33(1-2):119-24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1681.2006.04336.x>.
154. Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20:1053-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389847>.