



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11262

5
20

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"EFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR DICROMATO DE POTASIO EN RATAS"

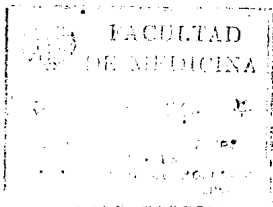
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A
ALEJANDRO PEREZ LOPEZ

CON LA ASESORIA DE:
JOSE EMILIO EXAIRE MURAD

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| SECCION | PAGINA |
|-----------------------------|--------|
| INDICE | 2 |
| AGRADECIMIENTOS | 3 |
| RESUMEN | 4 |
| ANTECEDENTES | 5 |
| Historia | 5 |
| Estado Actual | 6 |
| OBJETIVO | 13 |
| HIPOTESIS | 13 |
| MATERIAL Y METODOS | 14 |
| Modelo | 14 |
| Preparación de los animales | 15 |
| Manejo de los animales | 15 |
| Mediciones | 15 |
| Análisis estadístico | 15 |
| Diseño experimental | 16 |
| RESULTADOS | 18 |
| Función renal | 18 |
| Depuración de creatinina | 19 |
| Volumen urinario | 19 |
| Fracción excretada de sodio | 19 |
| Sodio sérico | 20 |
| Potasio sérico | 20 |
| Tablas | 21 |
| Gráficas | 24 |
| DISCUSION | 32 |
| CONCLUSION | 39 |
| Figuras | 40 |
| BIBLIOGRAFIA | 43 |

DEDICATORIA

A MIS PADRES
LEONCIO Y OTILIA

A MI HIJO
RODRIGO

AGRADECIMIENTO
AL DR. EDUARDO TENA B.
AL DR. ENRIQUE FOYO N.
A LA QFB. PERLA ALTAMIRANO
A LA QBP. MA. LUISA GUTIERREZ V.

RESUMEN

Antecedentes. Existen evidencias clínicas y experimentales del efecto positivo de la tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) en la recuperación de la insuficiencia renal aguda (IRA). Sin embargo, no hay mucha información del efecto que pudiera tener su disminución, antes del daño renal, en la susceptibilidad y recuperación del mismo. Puesto que muchos estados críticos predisponentes de IRA se acompañan de hipotiroidismo en grado variable se decidió efectuar este trabajo.

Objetivo. Evaluar el efecto de T₃ y T₄ en la susceptibilidad renal y recuperación al daño inducido por dicromato de potasio en ratas.

Material y Métodos. Se estudiaron 6 grupos de ratas Fisher 344, de n=5 cada uno, en un arreglo factorial 2x3. Las variables fueron: 1) la concentración de T₃ y T₄ antes y 2) después de la inducción de IRA. Para la primera variable hubo tres niveles: bajos (h-), normales (Eu-) y altos (H-) y para la segunda dos: bajos (-h) y altos (-H). El hipotiroidismo previo al daño se logró por la administración ip. de 4 mCi de I¹³¹. El hipertiroidismo previo al daño se logró por administración ip. de 20 ug/100g/día de T₄. La IRA se indujo por inyección sc. de dicromato de potasio de 15 mg/100g. Los animales se mantuvieron en jaulas metabólicas para la recolección de muestras urinarias. En cada animal se hicieron mediciones de creatinina sérica (CrS) y urinaria (CrU), sodio (Na+) y potasio (K+) séricos y urinarios así como de T₃ y T₄ en suero, en los días 0,1, 3 y 5. La CrS y CrU se midió por la reacción de Jaffé, los electrolitos por flumometría y las hormonas por RIA comercial. Se calcularon la depuración de creatinina (DCr) y la fracción excretada de sodio (FENa).

Resultados. Las mediciones de T₃ y T₄ confirmaron el comportamiento esperado del modelo. Es decir, se logró disminución y aumento de acuerdo a lo previsto. La disminución de T₃ y T₄ previo al daño (grupos h-) se asoció con mayor elevación de (CrS > 1.5mg) y menor DCr (p < 0.01) cuando se compararon con los grupos de T₃ y T₄ normales o altos en la misma etapa (grupo Eu- y H-). La CrS no permitió apreciar el efecto terapéutico de T₄ (grupos -H vs -h). Además los cambios de la DCr fueron evidentes, -H > -h (p < 0.01), sobretudo al día 5. Esto parece deberse al catabolismo inducido por T₄. En FENa, se aprecian valores más altos en los animales h- que en H- y menores aún en los grupos -H (p < 0.01). La elevación en K+ sérico fue mayor en los grupos h- y -h y se asoció en forma directa con la CrS (r=0.67, p < 0.01).

Conclusiones. Las hormonas tiroideas tienen un efecto importante en el desarrollo de la IRA. Su disminución previa o posterior al daño renal se asoció con mayor daño funcional.

ANTECEDENTES

Historia.- La IRA como entidad clínica bien definida fue descrita por primera vez por Bywaters en 1941 en individuos politraumatizados con daño muscular se vero víctimas de los bombardeos alemanes a la Gran Bretaña durante la Segunda Guerra Mundial (1). Estos pacientes tenían un período de oliguria asociada con la aparición de manifestaciones de uremia. Si el paciente sobrevivía, pau latinamente se incrementaban sus volúmenes urinarios al tiempo que desaparecían los síntomas hasta que eventualmente recuperaban completamente la función renal.

Los primeros investigadores reprodujeron una condición similar mediante la inyección de mioglobina en ratas y se tuvo evidencia de la necrosis tubular que seguía al daño por machacamiento muscular (2,3). Debido a su interés militar, se llevó a cabo un número importante de estudios en la Guerra de Corea que llevaron a establecer los principios básicos en el tratamiento de esta enfermedad y que han sido consagrados por el tiempo (4,5).

En la década de los 40' se estableció que la IRA se asociaba con más frecuencia al choque hipovolémico y que el flujo sanguíneo renal (FSR) se reducía más que el gasto cardíaco (6,7), lo que reflejaba vasoconstricción renal. Por otra parte, se encontró que el pronto restablecimiento del colapso circulatorio en pacientes con oliguria y uremia resultaba en una recuperación más rápida de la función renal (8). Finalmente se demostró en especímenes de necropsia que existía más daño funcional que morfológico (9). Por esta misma época, se encontró que las lesiones patológicas de la IRA radicaban en la porción ascendente del asa de Henle y túbulo distal y se le dió el nombre de "Nefrosis de Nefrón Bajo" (10).

En 1951 Oliver (11) empleando técnicas de microdissección de túbulo renal individual, demostró clara y objetivamente que la lesión no se confinaba al nefrón bajo, sino que incluía túbulo proximal, colector, etc. Además, demostró las diferencias entre la IRA isquémica y nefrotóxica, encontrando en la primera necrosis total del epitelio tubular incluyendo la membrana basal (tubulorexis) y en la segunda el daño se limitaba al túbulo proximal y estaba respetada la integridad de la membrana basal tubular. En los años siguientes, diversos autores encontraron que no siempre existía necrosis tubular en riñones de autopsia de pacientes con IRA (12,13). Estas lesiones eran raramente pronunciadas, a menudo

ligeras y algunas veces completamente ausentes. Años más tarde, varios autores confirmaron el hallazgo (14,15). De lo anterior se concluyó que el deterioro renal persistente en la IRA estaba provocado por daño funcional posiblemente relacionado con alguna anomalía en el flujo sanguíneo intrarrenal.

Esta teoría se vio respaldada por los estudios de Hollenberg (16,17) quien demostró en pacientes con IRA, mediante angiografía renal y medición simultánea del FSR, vasoconstricción renal severa y persistente, incluso después que la anomalía circulatoria había sido corregida. Como estos estudios incluyeron pacientes con IRA isquémica y nefrotóxica, se concluyó que la patogénesis en los dos tipos de IRA era similar.

Estado Actual. Estos conceptos tuvieron importantes implicaciones terapéuticas, ya que si la vasoconstricción renal y no el daño celular era la causa de las anomalías funcionales renales como la oliguria, la identificación y corrección de las causas de la vasoconstricción renal podían modificarse aumentando la perfusión renal y los volúmenes urinarios. Así, los estudios de investigación fueron encaminados a aumentar la perfusión renal y lo consiguieron mediante la expansión de volumen o administración de sustancias vasodilatadoras como la hidralazina, acetilcolina y prostaglandinas en varios estudios de la IRA (18,19). Sin embargo, la oliguria aun persistía. Estos estudios sugirieron que la vasoconstricción renal y la disminución del FSR intervienen en la iniciación de las formas isquémicas y nefrotóxicas de la IRA pero no son un factor determinante en la persistencia del deterioro funcional durante la fase de mantenimiento de la IRA (20-23). Independientemente de ello, se emprendieron estudios con el propósito de conocer los mecanismos responsables de la disminución del FSR en la IRA. Uno de los más estudiados ha sido el sistema renina-angiotensina (SRA). Desde hace 45 años, cuando Coormaghtigh sugirió que la renina podía causar vasoconstricción en la IRA (23) diversos estudios de una u otra manera han sustentado que el SRA tiene un papel importante en la fisiopatología de la IRA. Se han encontrado niveles elevados de renina y angiotensina II en la IRA experimental (24-27) y la expansión del volumen extracelular, el cual reduce el contenido renal de renina, disminuye la severidad de la IRA en varios modelos (28-31).

No obstante, las evidencias son numerosas en contra del papel fundamental del SRA como causantes de las anomalías hemodinámicas, tanto en la fase inicial como de mantenimiento de la IRA. Así el contenido de renina renal no siempre se

encuentra alto (32) y su supresión no impide la IRA (33). La expansión del volumen extracelular no siempre protege contra la IRA isquémica y nefrotóxica (34,35). Así mismo diversas medidas que bloquean el SRA como es la administración de saralusina, captopril, la inmunización contra la renina y angiotensina II son ineficaces para revertir la IRA (36-38).

Existen otras teorías, además del SRA, que tratan de explicar la causa de la depresión del FSR, sin conseguirlo completamente. Entre las más conocidas se encuentran el ciclo retroalimentador tubuloglomerular. Esta teoría propone que el daño tubular proximal debido a isquemia o nefrotóxicos da lugar a incapacidad para reabsorber normalmente el cloruro de sodio, logrando que aumente la carga de la asa de Henle, y se ha encontrado que la función de la porción gruesa ascendente de este segmento está alterada en la IRA experimental llevando consigo a trastornos en los mecanismos de concentración y dilución con el consiguiente aumento en la concentración de cloruro de sodio en el túbulo distal (39-41).

De alguna manera, no bien definida, las células de la mácula densa perciben esta alteración, ya sea a través de un incremento en la carga de cloruro de sodio, de cloro u osmolaridad. Esta información es trasladada a su órgano blanco -la arteriola aferente- de varias maneras, por medio de la liberación de angiotensina (42), adenosina (43), prostaglandinas (44), calcio (45) o a través del mesangio extraglomerular, el cual, debido al aumento en la concentración del NaCl, osmolaridad o aumento de volumen, estimula las células de la arteriola aferente y produce vasoconstricción y disminución del FSR y filtración glomerular (FG).

Esta teoría ha sido respaldada en IRA experimental y humana. Por lo anterior no parece existir duda que el ciclo tubuloglomerular se encuentra activado en IRA, y al parecer interviene en algunas fases. Lo que aún es controversial es su verdadero valor en el mantenimiento del cuadro.

Otra teoría es la de no reflujo que señala que durante la isquemia hay edema de las células endoteliales del capilar, el cual impide el libre flujo sanguíneo (46). Actualmente se sabe que este fenómeno es focal y fugaz (47,48) por tal motivo esta proposición no es suficiente para sustentar el daño funcional en IRA isquémica.

Diversos estudios mencionan que la vasoconstricción renal y disminución del FSR se deben a una incapacidad para sintetizar sustancias vasodilatadoras renales como son las prostaglandinas (49) y calicreína (50). Pero otros estudios no han confirmado estas afirmaciones (51,52).

Otros autores han postulado que el deterioro de la circulación medular puede ser responsable parcialmente de los hallazgos hemodinámicos encontrados en IRA experimental y humana (53,54) debido a que esta región posee una serie de características anatómo-funcionales que la hacen vulnerable al daño hemodinámico y funcional (55,56) y mantienen activado el ciclo retroalimentador tubuloglomerular con las consiguientes repercusiones sobre la circulación intrarrenal.

Aunque esta teoría es atractiva no parece suficiente para considerarla como responsable de las perturbaciones hemodinámicas encontradas en IRA. De lo anterior se concluye que existen otras anomalías no hemodinámicas que contribuyen a las alteraciones funcionales y morfológicas de la IRA, a saber: 1) Escape tubular retrógrado, 2) Obstrucción tubular y 3) Alteraciones del capilar glomerular.

El mecanismo de escape retrógrado se refiere a que la FG continúa ocurriendo en forma normal pero el filtrado escapa a través del epitelio tubular dañado hacia la circulación peritubular. Este mecanismo se ha demostrado en ambos modelos nefrotóxicos e isquémicos en mayor o menor grado, aunque se cree que es de menor importancia en formas ligeras o moderadas de IRA, es más evidente en daño renal isquémico y tóxico severo (57,58) incluso ha sido demostrado en forma convincente en IRA humana severa, y es inexistente en IRA ligera (59-62).

El mecanismo de obstrucción tubular, indica que las células necróticas y las proteínas precipitadas obstruyen la luz tubular, aumentan la presión intratubular y disminuyen la FG. La obstrucción tubular ha sido demostrada en ambos modelos experimentales de IRA (63-65) y probablemente opera durante las fases de mantenimiento de la IRA. A pesar de lo anterior el papel exacto como responsable de la disminución de la FG no se sabe con certeza en humanos (66,67).

Las alteraciones en el capilar glomerular resultan de una disminución de la permeabilidad de la membrana del capilar glomerular y se traducen en un descenso del coeficiente de ultrafiltración glomerular el cual es el producto de la per-

meabilidad hidrúlica de la membrana basal del capilar, se ha encontrado en algunos modelos experimentales (68-71) pero no se ha demostrado en otros (72,73).

Aunque se sabe que en la IRA nefrotóxica por gentamicina está alterada la permeabilidad glomerular capilar (66), se presume que esta puede estar mediada por el SRA dado que la administración de captopril previene pero no en todos los casos, la declinación del coeficiente de ultrafiltración (74,75). En las tablas A1 y A2 se resumen los conceptos expuestos en los párrafos anteriores.

TABLA A1

FACTORES PATOGENICOS QUE INTERVIENEN EN LA IRA EXPERIMENTAL

| MODELO | FLUJO SANGUINEO RENAL | COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACION | OBSTRUCCION TUBULAR | ESCAPE TUBULAR RETROGRADO |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1. ISQUEMICO | * | ? | ** | ** |
| 2. NITRATO DE URANILO | - | ** | ? | ** |
| 3. CLORURO DE MERCURIO | - | Probablemente + | * | ** |
| 4. GENTAMICINA | + | ** | Probablemente + | - |
| 5. CISPLATINIUM | * | ? | ? | * |
| 6. GLICEROL | ** | . | * | * |
| 7. DICROMATO DE POTASIO | ** | - | * | * |

** = Principal factor patogénico. * = Mecanismo potencial. - = Factor de importancia relativa. ? = No ha sido evaluado adecuadamente.

TABLA A2

MECANISMOS PATOGENICOS DE LA IRA EN EL HOMBRE

| | Disminución del flujo sanguíneo | Escape tubular retrogrado | Obstrucción tubular | Disminución del coeficiente de ultrafiltración |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------|--|
| Isquemia renal | ** | + | + | + |

** = Principal factor patogénico. + = Mecanismo posible

En los últimos años se han estudiado nuevos factores vasoactivos humorales, entre ellos los constrictores como la adenosina (76), el tromboxano (77) y la endotelina (78). Si bien para los 2 primeros no se ha podido establecer un papel importante, se ha demostrado que la endotelina, sintetizada y liberada por el endotelio renal participa en la vasoconstricción que acompaña a la IRA isquémica, lo que se hace evidente al administrar anticuerpos antiendotelina los cuales ocasionan un aumento significativo del FSR y de la FG con disminución de los cambios morfológicos habituales (79,80). En la IRA del humano, sus niveles están elevados y declinan durante la fase de recuperación (81). Sin embargo son necesarios mayor número de estudios para definir su valor en esta patología.

El factor relajante derivado del endotelio formalmente conocido como óxido nítrico constituye otra sustancia humoral que probablemente intervenga o contribuya a la predisposición renal a presentar IRA isquémica, dado que la isquemia reduce la producción de óxido nítrico y con ello la vasculatura renal se hace mas sensible a diversas sustancias vasoconstrictoras, lo que conduce a una mayor reducción del FSR, y de la FG (82,83). Se requieren más estudios para saber su lugar en la patogenia de esta entidad.

De lo anterior se pone de manifiesto que no hay un sólo factor que explique la fisiopatología de la IRA tanto experimental como humana. Sin duda es un interjuego de un sin número de fenómenos actuando tanto a nivel celular como extracelular que a su vez dependen de las diferencias de especie, naturaleza, magnitud del daño isquémico o nefrotóxico, incluso de los mecanismos de reparación que se inician en el momento del daño renal. Debido a ello es explicable porque hasta el momento no se ha encontrado alguna medida definitiva que restaure la función renal y con ello evitar las complicaciones y alta morbilidad y mortalidad que lleva consigo el establecimiento de esta enfermedad.

Desde hace mucho tiempo se han ensayado diversas medidas -algunas ya mencionadas anteriormente- que de acuerdo al sustrato fisiopatológico de la IRA pudieron ser corregidas y con ello ayudar a promover una mejor función renal.

Las sustancias que parecían reunir estos requisitos fueron el manitol y la furosemida, que aumentan el FSR, la diuresis y disminuyen el edema renal, el escape

tubular retrógrado y la obstrucción tubular (22). Se utilizaron para prevenir o acortar la fase oligúrica, reducir las complicaciones y disminuir la mortalidad. Se han intentado en múltiples modelos experimentales de IRA tanto isquémica como nefrotóxica, incluyendo al hombre con resultados contradictorios (84).

Con el mejor conocimiento sobre los efectos de la IRA a nivel de la célula tubular renal, aparecieron medidas tendientes a corregir estas anomalías, con el fin de mejorar la función renal. Así, desde hace tiempo se han encontrado en forma consistente depleción de los depósitos de ATP y ADP, o incapacidad celular de mantener los niveles de ATP tanto en la IRA isquémica como nefrotóxica y en cultivos de túbulos aislados (85,86,87). Lo anterior es de importancia debido a que sin estos factores, la célula carece de energía para llevar a cabo sus funciones que requieren energía. Ante estos hallazgos, varios estudios mostraron que la administración de Mg ATP, en forma intraarterial renal como sistémica, acelera la recuperación de los niveles de ATP y la función renal (88,89,90), aunque hay estudios que muestran una correlación pobre entre los niveles de ATP y grado de daño renal, es decir, que el ATP puede ser restaurado en presencia de IRA severa (91).

Los disturbios del metabolismo de calcio celular en el daño celular agudo en general ha atraído la atención en los últimos años (92) y el riñón no es la excepción, se ha encontrado en ambos modelos experimentales de IRA sobrecarga de calcio celular, principalmente mitocondrial debido al daño de la membrana celular que permite la entrada de calcio en forma indiscriminada, elevándose los niveles intracelulares de este ión (93,94). Hay pruebas de que esta sobrecarga de calcio es tóxica para diversas funciones intracelulares lo que aumenta el daño preexistente (95,96). Ante ello se han utilizado en los últimos años en forma creciente los bloqueadores de calcio en IRA isquémica y nefrotóxica, los cuales, al impedir la llegada de calcio a la célula, pueden revertir los efectos del daño celular agudo; los resultados son alentadores (97-100).

Otros factores que pueden tener efecto deletéreo durante el daño renal isquémico y tóxico son los radicales libres de oxígeno (O_2^- , H_2O_2 , OH^\bullet) que se liberan en cualquier daño isquémico, y peroxidan los fosfolípidos de la membrana celular, (101). Hay varias pruebas de este estrés oxidante y se ha encontrado que diversos tipos de degradantes de radicales libres o sustancias que modifican su generación, como la dismutasa de superóxido, alopurinol, tungsteno, dimethylsulfoxide,

manitol, fenil-n-tert-butíl-nitrona (PBN) y la desferoxamina disminuyen el daño renal isquémico (102-106). También hay informes que muestran que los radicales libres tienen un papel patogénico en la IRA menor a lo que se les ha atribuido (107-109).

Los fosfolípidos constituyen un órgano blanco de ataque del daño renal isquémico (110,111), lo anterior es de importancia en virtud de que estas sustancias forman la mayor parte de la membrana celular renal y de diversos organitos intracelulares y las maniobras que tienden a impedir o reparar estas alteraciones mejoran la función renal, como se ha demostrado con la administración de mezclas de aminoácidos en dos modelos experimentales de IRA (112-114). También en estas circunstancias se han encontrado resultados opuestos (115). Ahora bien cuando se administran aminoácidos solos como la glicina y la alanina, el efecto benéfico parece ser predecible (116,117).

Existen otra serie de hallazgos intracelulares bioquímicos en IRA interesantes que con la información actual es difícil saber si interviene como factores causales de importancia de la génesis de esta entidad, como es la acidosis intracelular (118,119), la disfunción mitocondrial (120-122) y la disminución de la actividad de la Na-K-ATPasa (123).

Recientemente se ha dado énfasis a los procesos de reparación o regeneración que tienen lugar después del daño renal agudo. Cuando se administra el factor de crecimiento epidérmico después del daño isquémico y tóxico (124-126), se acelera la recuperación de la IRA. Es posible que otros factores de crecimiento sean moduladores importantes en dicha regeneración (127,128). Otras medidas aún controvertidas se refieren al uso de inhibidores de la enzima convertidora, beta bloqueadores, glucagon, factor natriurético auticular, etc. (129). De lo anterior es evidente que no hay un solo tratamiento para la IRA, lo que es razonable dado la enorme cantidad de mecanismos involucrados en su fisiopatología.

Desde hace tiempo se conoce que las hormonas tiroideas tienen un efecto marcado sobre la hemodinámica renal, aumentando el FSR, la FG, afectando el manejo intrarrenal de H_2O , Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , ó interviniendo en los procesos de crecimiento renal y regulando distintos mecanismos del transporte tubular de diversas sustancias (130-132). Basándose en estos hechos Straub et al (133), demostraron por primera vez en 1971 el efecto benéfico que tiene la administración de tiroxina sobre la recuperación de la función renal en un modelo nefrotóxico con cloruro

de mercurio en conejos y ratones. Años más tarde los mismos autores demuestran que esta acción podría radicar en que la hormona acelera la recuperación de varias enzimas claves para la integridad funcional de la célula tubular renal de entre las que destaca la Na-K-ATPasa (134,135). Por esos años se encontró que la hormona tiroidea controla, su síntesis, su actividad y el número de la corteza renal (136,137). En los años siguientes han aparecido diversos informes que han confirmado lo anterior encontrando en modelos de IRA nefrotóxica e isquémica que la administración de tiroxina antes, durante y posterior al daño renal agudo, consistentemente acelera la recuperación (138,139), posiblemente en forma independiente de sus efectos sistémicos (140) y a través de procesos de regeneración renal (141). Contrariamente se ha descrito que el hipertiroidismo también protege contra el daño renal agudo isquémico experimental (142).

OBJETIVO

Por lo anterior, emprendimos este estudio en un modelo de IRA nefrotóxica por dicromato de potasio para verificar si la manipulación de la función tiroidea antes y después del daño renal agudo tóxico puede confirmar los hallazgos anteriores y definir si el grado de función tiroidea interviene en la prevención y aceleración de la recuperación en este modelo experimental.

HIPOTESIS

La disminución en la concentración sérica de T3 y T4 antes o después de la inducción de IRA experimental se asocia a mayor susceptibilidad al daño y más lenta recuperación funcional.

MATERIAL Y METODOS

Modelo. Para analizar el efecto individual de la concentración plasmática de hormonas tiroideas antes y después del daño renal sobre el desarrollo y la evolución de la IRA y la posible interacción de la concentración de T3 y T4 pre y post daño se recurrió a un diseño experimental factorial 3x2x4, en don de las variables independientes fueron:

- 1) Concentración de T3 y T4 previo a la inducción del daño
- 2) Concentración de T3 y T4 posterior a la inducción del daño
- 3) Tiempo de evolución

De acuerdo a este diseño y considerando para la primera variable tres estados (hormonas bajas, normales y altas). Para la segunda dos (hormonas bajas y altas) y para el tiempo cuatro cortes de análisis (días 0, 1, 3 y 5), los grupos se integraron con 5 ratas cada uno como sigue:

| | HIPOTIROIDISMO LUEGO DEL DAÑO -h | HIPERTIROIDISMO LUEGO DEL DAÑO +H |
|--------------------------------------|---|---|
| HIPOTIROIDISMO ANTES DEL DAÑO h- | Grupo 1 (h-h) n=5 Ratas hipotiroideas antes del K2CrO4 | Grupo 4 (h+H) n=5 Ratas hipotiroideas antes del K2CrO4 +T4 luego del daño |
| EUTIROIDISMO ANTES DEL DAÑO Eu- | Grupo 2 (Eu-h) n=5 Ratas eutiroideas antes del K2CrO4 | Grupo 5 (Eu+H) n=5 Ratas eutiroideas antes del K2CrO4 +T4 luego del daño |
| HIPERTIROIDISMO ANTES DEL DAÑO H- | Grupo 3 (H-h) n=5 Ratas hipertiroideas antes del K2CrO4 | Grupo 6 (H+H) n=5 Ratas hipertiroideas antes del K2CrO4 +T4 luego del daño |

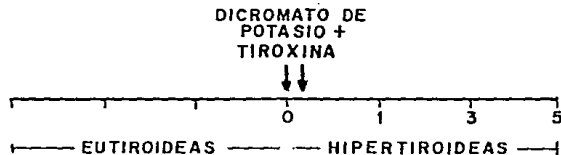
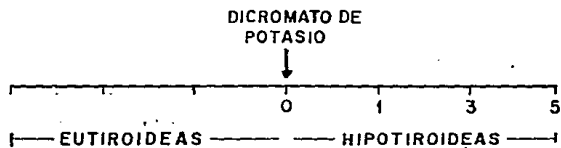
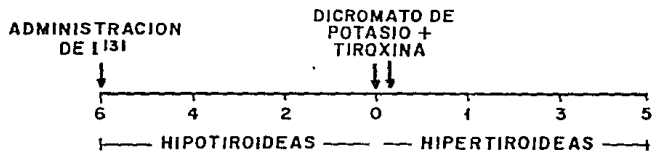
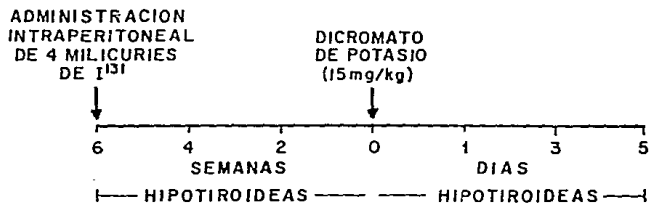
* Las siglas h, Eu y H denotan concentración baja, normal o alta de T3 y T4. La posición antes o después de guión indica si la condición es pre o posterior a la inducción del daño renal

Preparación de los animales. En las figuras M1 y M2 se esquematizan las manobras experimentales. Se utilizaron 30 ratas macho Fisher 344 con un peso promedio de 206 g. El hipotiroidismo se indujo a 20 ratas mediante la administración intraperitoneal de 4 mCi de I^{131} . En las semanas subsiguientes se tomaron muestras de sangre de la cola para la determinación sérica de T3 y T4 para verificar el grado de disminución de los niveles séricos. El hipotiroidismo fue comprobado 8 semanas después por incapacidad para ganar peso, disminución de la actividad metabólica, de la frecuencia cardíaca y por una disminución significativa de los niveles séricos de T3 y T4 en relación a los niveles encontrados en ratas eutiroides (132). A 10 ratas no se les practicó ninguna manobra y constituyeron 2 grupos eutiroides. El estado hipertiroideo se definió por los niveles séricos de T3 y T4 de más del 50% por arriba de los encontrados en ratas eutiroides (132,143). El hipertiroidismo se logró por administración de T4, 20 ug/100 g durante 15 días (143). La IRA nefrotóxica fue inducida por la administración subcutánea de dicromato de potasio diluido en solución salina en dosis única de 15 mg/100 g (133).

Manejo de los animales. Los animales se colocaron en jaulas metabólicas para recolectar la orina de 24 h. Las muestras de sangre se obtuvieron de cortes de la cola bajo anestesia con éter. Las ratas se pesaron y se cuantificó T3, T4, Cr, Na⁺ y K⁺ en sangre, y Na⁺, K⁺ y Cr en orina. Se calculó la BCr y FENa. Las evaluaciones fueron antes y en los días 1, 3 y 5 después de la administración del dicromato de potasio. Todos los animales tuvieron acceso libre a líquidos y alimentos durante los procedimientos emprendidos.

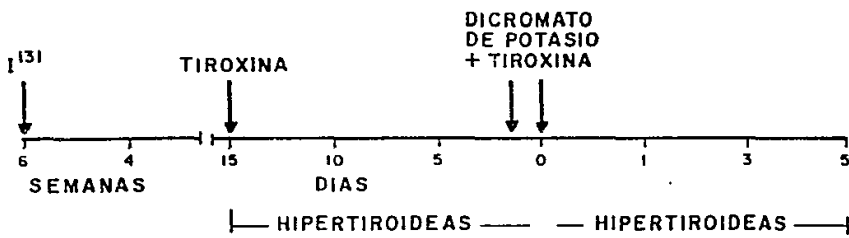
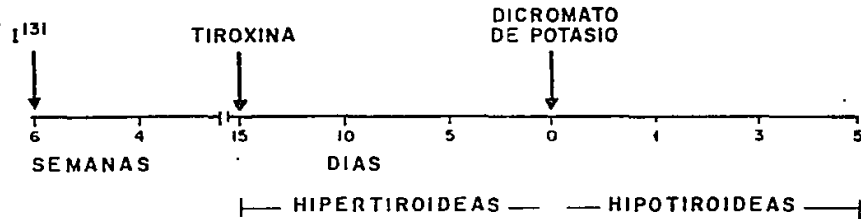
Mediciones. Las hormonas T3 y T4 se midieron por RIA con estuches comerciales de la casa Amersham. La sensibilidad fue de 1 ug/dl para T4 y de 5 ng/ml para T3. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores del 4%. La Cr se midió mediante la reacción de Jaffé en forma manual. La variabilidad intra e interensayo fue menor al 2%. El Na⁺ y K⁺ séricos y urinarios se midieron por flamometría en un flamómetro digital (IL-943).

Análisis estadístico. Los resultados se expresan como promedio y error estándar de la media. Se evaluaron las diferencias por análisis de variancia replicado de dos vías y cuando éste fue significativo, las diferencias individuales de los grupos fueron analizadas por "t" de Student para muestras independientes (144).



DISEÑO EXPERIMENTAL

FIGURA M1



DISEÑO EXPERIMENTAL

FIGURA M2

RESULTADOS

De acuerdo con el modelo experimental la concentración de hormonas tiroideas antes y después de la administración de dicromato de potasio, se apegó estrechamente a lo previsto tanto en los grupos h- como los grupos H-. Estos resultados se pueden apreciar en la (gráfica R1 para T3 y R2 para T4, tablas RI y RII), con claras diferencias entre H- Eu h- en el día 0 ($p < 0.01$).

Para el día 1 la variación en la concentración de T3 como de T4 aparece como se esperaba. Sin embargo, el cambio de hipo e hiper es más rápido (10.26 ± 4.72) que de hiper a hipo (54.4 ± 20.83 ug/dl) posiblemente debido a la baja depuración de T3 y T4 en uremia (131). En los días 3 y 5 después de la inyección del dicromato la dispersión en los valores fue mayor.

Para los días 3 y 5 los grupos siguieron el patrón hormonal proyectado (R1 T3 y R2 T4). Es de destacarse que de entre los tres grupos hipertiroideos posteriores al dicromato, el eutiroides previo conservó niveles de T3 y T4 más altos que los hipo e hipertiroideos basales. Por otra parte, en los tres grupos hipertiroideos luego de la aplicación del dicromato, el grupo hipertiroideo paradójicamente tuvo niveles más bajos de T3 y T4 que los otros dos.

El peso de los animales hipotiroideos en la etapa basal fue menor que los eutiroides e hipertiroideos (gráfica R3, tabla RIII). Aún cuando los animales fueron de la misma edad y la misma alimentación la maniobra anuló la ganancia normal de peso. El impacto de estos cambios en el peso sobre los demás resultados es pobre dado que en todo caso produjo disminución en la generación de Cr por disminución de la masa muscular.

Función renal. CrS. No hubo diferencias entre ninguno de los grupos en la etapa basal. El día 1 hubo una clara diferencia entre los grupos, los valores más altos se observaron en los dos grupos con hipotiroidismo previo al daño (1.46 ± 0.024 y 1.75 ± 0.15 mg/dl, vs 0.96 ± 0.13 y 0.48 ± 0.03 , $p < 0.01$). Por otra parte, los animales hipertiroideos previos al daño con mantenimiento de esta condición posterior al mismo prácticamente no tuvieron variación en la CrS. En conjunto, el hipotiroidismo previo indujo una mayor elevación en la CrS, efecto que se potenció con el hipotiroidismo posterior al daño. Los datos se muestran en la (gráfica R4, tabla RIV).

En los días subsiguientes 3 y 5 las diferencias en la CrS se acentuaron con claros incrementos en el orden hipo > eu > hiper de la etapa pre dicromato. Cuando se analizó el efecto del estado tiroideo posterior a la agresión no se encontró diferencia entre hipo e hipertiroideos. Todos los resultados se muestran en la (gráfica R4), e indican mayor importancia del estado tiroideo que el post dicromato en la generación del daño renal.

Depuración de creatinina. En la DCr la tendencia de los cambios fue acorde con los de la CrS. Los animales h- tuvieron menor DCr en los días 1,3 y 5 que los Eu- o H-. En contraste con los resultados de CrS la DCr sí hizo evidente que el estado tiroideo post dicromato tiene efecto en el daño renal. En la (gráfica R5, tabla RV), se puede apreciar esta diferencia. La aparente discrepancia entre CrS y DCr para evidenciar el efecto del tratamiento con T4 post dicromato se debe a que T4 incrementa el metabolismo muscular e incrementa la CrS. De manera que aún con menor daño renal los animales que recibieron T4 generan más Cr que se detectó en la CrS.

Volumen urinario. El volumen urinario disminuyó hasta 0 en los animales h- y -h. En el resto de los grupos se observó incremento variable pero significativo. Este modelo no se caracteriza por obstrucción tubular, es decir se comporta como un modelo de IRA no oligúrica. Por otra parte cabe señalar que las hormonas tiroideas tienen efecto diurético "per se" y que la ingesta de agua no estuvo controlada. De manera que este parámetro es de valor relativo y sólo puede otorgarse peso cuando los animales cayeron en anuria.

Fracción excretada de sodio. La (gráfica R6) muestra los resultados en FENa. En la etapa basal fue mayor en los animales h- cuando se compararon con los grupos Eu- y H-. Al día 1, se observó en estos grupos un aumento significativo comparados con sus valores basales. En los grupos h- aunque hubo cambios, no difirieron estadísticamente de sus basales. En los grupos Eu- se pudo apreciar claramente el efecto del tratamiento con T4 luego del dicromato. Los que recibieron la hormona tuvieron FENa menor. Al día 3 y 5 no se pudo evaluar el FENa en los animales h- por anuria. Al día 5 es clara la diferencia con mayor FENa en los grupos Eu- comparados con H-. Por otra parte, se aprecia que en los animales que recibieron T4, el FENa es claramente menor que aquellos que no lo recibieron.

Sodio sérico. No se apreciaron cambios significativos en las concentraciones de Na⁺ en la etapa basal ni con el desarrollo de la IRA en ninguno de los grupos.

Potasio sérico. El K⁺ fue ligera pero significativamente menor durante la etapa basal en los animales con disminución de hormonas tiroideas antes de la IRA (gráfica R7, tabla VI), atribuible a la menor ingesta de alimento. En los días 1 a 5 sólo en dos grupos hubo cambios manifiestos, el h-h y h-H. Si bien el efecto catabólico de T4 pudo haber contribuido al incremento de K⁺, la causa más importante fue la pérdida de función renal. En este sentido puede interpretarse la correlación encontrada entre CrS y K⁺ ($r=0.67$, $p < 0.01$), que puede apreciarse en la (gráfica R8).

Tabla R-I
TRİYODOTIRONINA (T3) SERICA ng/ml

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| h-h | 11.80 ±0.29 | 10.26 ±0.21 | 9.70 ±0.22 | 8.08 ±0.77 |
| h-H | 10.48 ±0.15 | 45.02 ±4.72 | ** 106.9 ±6.99 | ** 93.82 ±9.62 |
| Eu-h | 34.16 ±4.67 | 34.96 ±4.33 | 23.8 ±2.32 | ** 19.64 ±1.83 |
| Eu-H | 83.10 ±2.78 | | 194.4 ±6.59 | ** 163.25 ±8.49 |
| H-h | 197.48 ±19.92 | 54.40 ±20.83 | ** 10.36 ±0.63 | ** 9.32 ±0.45 |
| H-H | 159.96 ±8.57 | 93.64 ±13.0 | ** 82.66 ±7.79 | ** 65.87 ±3.92 |

Media ± Error Estandaar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p<0.01 vs -h

Tabla R-II
TIROXINA (T4) SERICA mg/dl

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| h-h | 0.98 ±0.04 | 0.91 ±0.03 | 0.88 ±0.01 | 0.69 ±0.02 |
| h-H | 0.99 ±0.02 | 27.34 ±0.52 | ** 12.50 ±0.83 | ** 9.99 ±0.83 |
| Eu-h | 4.58 ±0.45 | 3.47 ±0.37 | 2.42 ±0.26 | ** 2.04 ±0.26 |
| Eu-H | 5.04 ±0.12 | | 11.00 ±0.40 | ** 21.04 ±0.62 |
| H-h | 22.69 ±2.84 | 3.17 ±1.11 | ** 0.88 ±0.04 | ** 0.79 ±0.02 |
| H-H | 16.86 ±1.35 | 10.58 ±1.26 | ** 8.67 ±0.98 | ** 7.71 ±1.22 |

Media ± Error Estandaar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p<0.01 vs -h

Tabla R-III
PESO g

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| h-h | 171 ±8.86 | 156 ±14.84 | 163 ±18.34 | 161 ±20.5 |
| h-H | 149 ±3.67 | 151 ±6.20 | 152 ±6.63 | 139 ±6.78 |
| Eu-h | 227 ±12.00 | 215 ±9.62 | 202 ±10.44 | 188 ±8.89 |
| Eu-H | 274 ±6.20 | 259 ±5.57 | 251 ±4.30 | 236 ±5.49 |
| H-h | 197 ±15.38 | 186 ±14.35 | 180 ±12.94 | 174 ±11.26 |
| H-H | 200 ±10.38 | 191 ±8.21 | 178 ±6.82 | 160 ±6.89 |

Media ± Error Estándar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p< 0.01 vs -h

Tabla R-IV
CREATININA SERICA mg/dl

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| h-h | 0.48 ±0.01 | 1.46 ±0.02 | * 6.22 ±0.23 | ** 9.41 ±2.61 |
| h-H | 0.6 ±0.029 | 1.75 ±0.15 | * 5.57 ±1.46 | ** 8.30 ±9.55 |
| Eu-h | 0.72 ±0.12 | 0.96 ±0.13 | 2.86 ±0.28 | ** 2.18 ±1.08 |
| Eu-H | 0.51 ±0.004 | 0.48 ±0.003 | 3.94 ±10.7 | ** 2.52 ±0.04 |
| H-h | 0.72 ±0.12 | 0.97 ±0.13 | 1.08 ±0.069 | * 0.65 ±0.05 |
| H-H | 0.51 ±0.004 | 0.94 ±0.06 | * 1.50 ±1.23 | ** 0.98 ±0.04 |

Media ± Error Estándar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p< 0.01 vs -h

Tabla R-V
DEPURACION DE CREATININA ml/min

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|----------------|-----------------|-------------------|---------------------|
| h-h | 0.34 ±0.02 | 0.09 ±0.0006 | ** - - | ** 0 0 |
| h-H | 0.29 ±0.003 | 0.04 ±0.0006 | ** 0 0 | ** 0 0 |
| Eu-h | 0.41 ±0.02 | 0.29 ±0.186 | * 0.26 ±0.09 | ** 0.12 ±0.00052 |
| Eu-H | 0.75 ±0.364 | 1.27 ±0.180 | □□ 0.42 ±0.27 | □ 0.66 ±0.144 |
| H-h | 0.28 ±0.101 | 0.19 ±0.015 | * 0.16 ±0.0056 | * 0.31 ±0.032 |
| H-H | 0.47 ±0.03 | 0.16 ±0.013 | * 0.38 ±0.156 | * 0.27 ±0.012 |

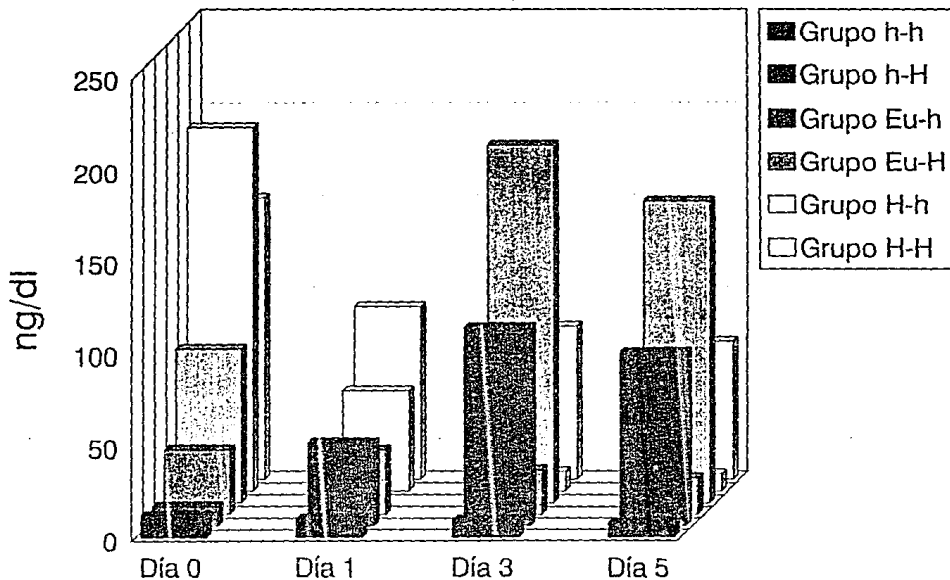
Media ± Error Estándar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p<0.01 vs -h

Tabla R-VI
(K+) SERICO mEq/l

| Grupo | Día 0 | Día 1 | Día 3 | Día 5 |
|-------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| h-h | 3.70 ±0.78 | 4.02 ±0.17 | 5.22 ±0.09 | ** 7.44 ±0.66 |
| h-H | 4.42 ±0.12 | 3.86 ±0.18 | 5.36 ±0.50 | * 5.94 ±0.67 |
| Eu-h | 5.52 ±0.19 | 5.14 ±0.27 | 4.76 ±0.16 | 4.75 ±0.17 |
| Eu-H | 5.24 ±0.13 | 4.28 ±0.22 | 5.20 ±0.56 | 4.48 ±0.36 |
| H-h | | 5.32 ±0.07 | 5.54 ±0.27 | 5.52 ±0.37 |
| H-H | | 4.28 ±0.16 | 4.42 ±0.19 | 4.70 ±0.27 |

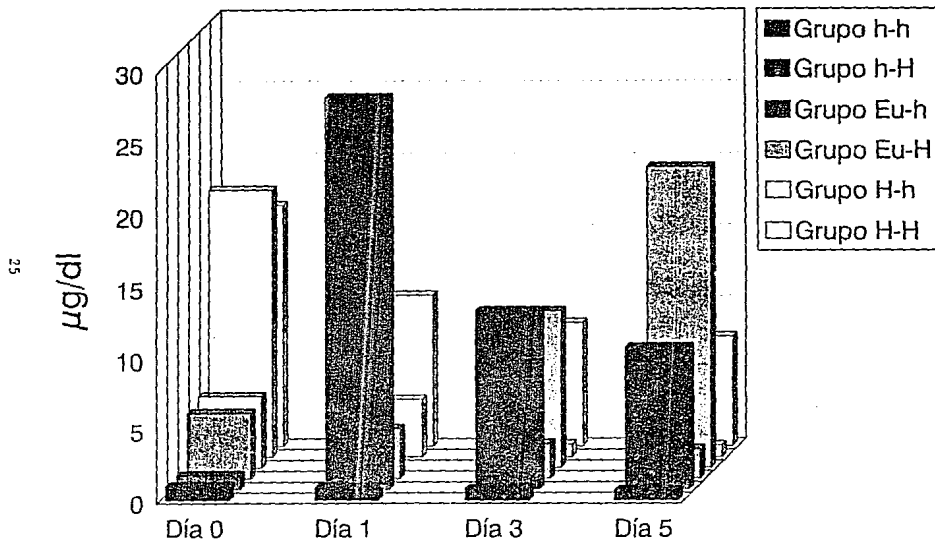
Media ± Error Estándar. * = p<0.05, ** = p<0.01 vs Día 0. □ = p<0.05, □□ = p<0.01 vs -h

Triyodotironina



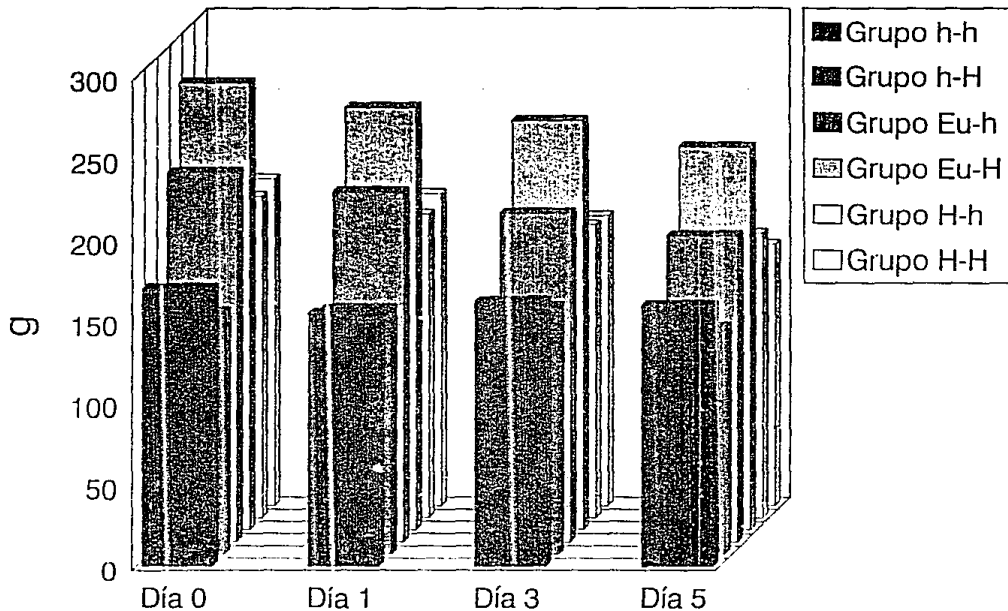
Gráfica R1. Triyodotironina sérica en ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

Tiroxina



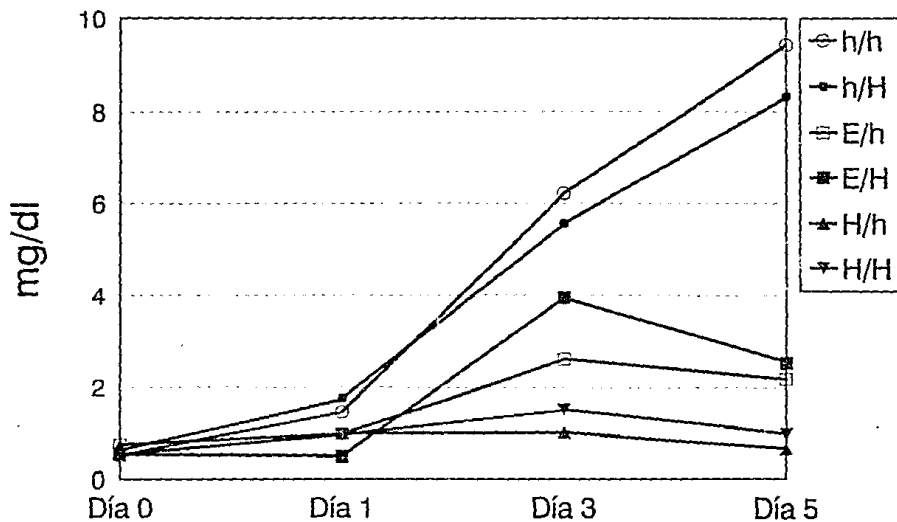
Gráfica R2. Tiroxina sérica en ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

Peso



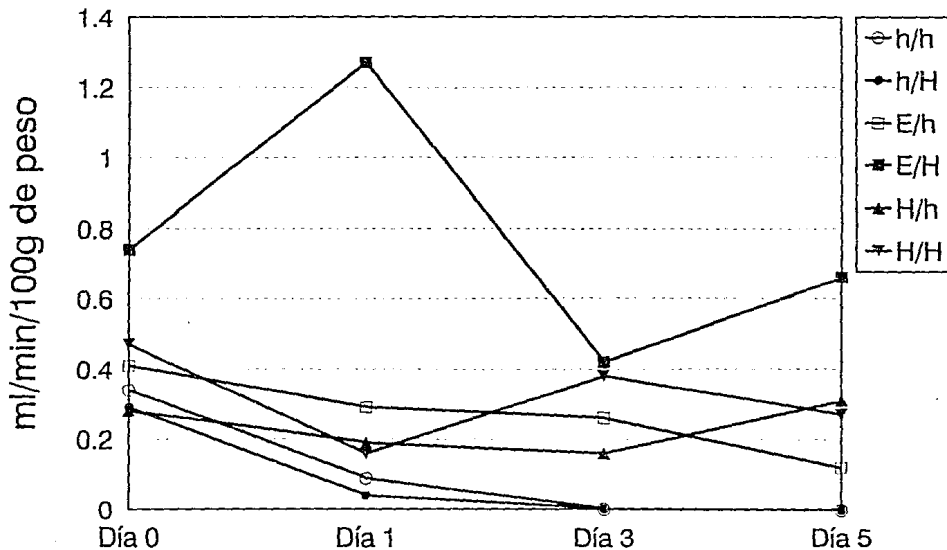
Gráfica R3. Peso de las ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

CREATININA SERICA



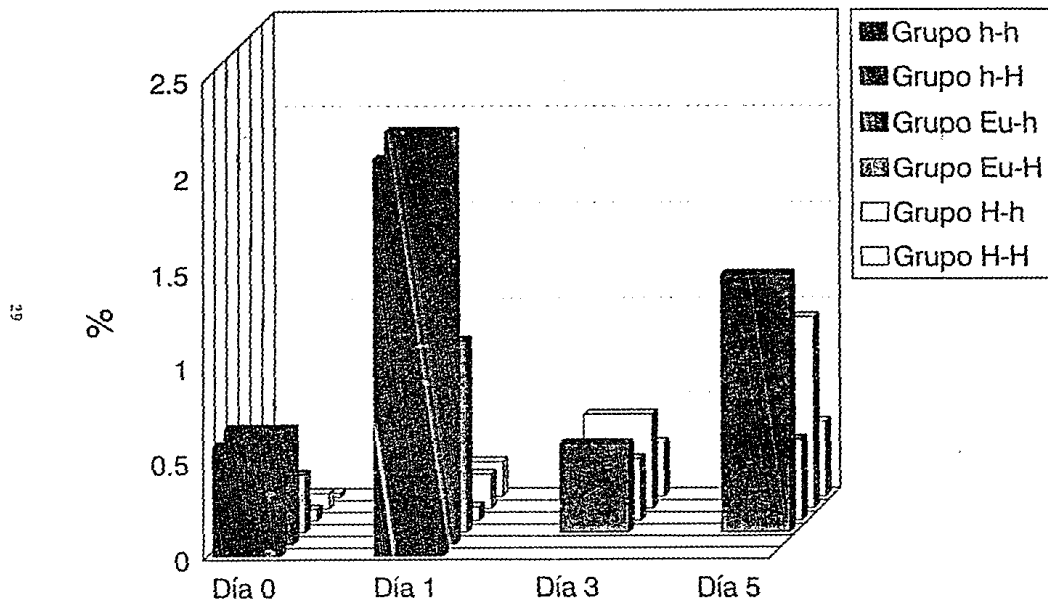
Gráfica R4. Creatinina sérica en ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

DEPURACION DE CREATININA



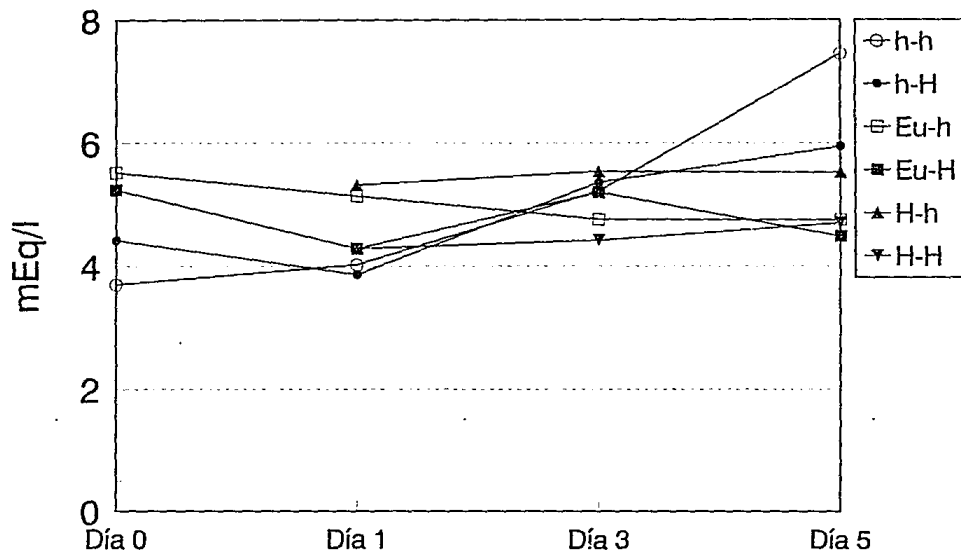
Gráfica R5. Creatinina sérica en ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

Fracción Excretada de Sodio

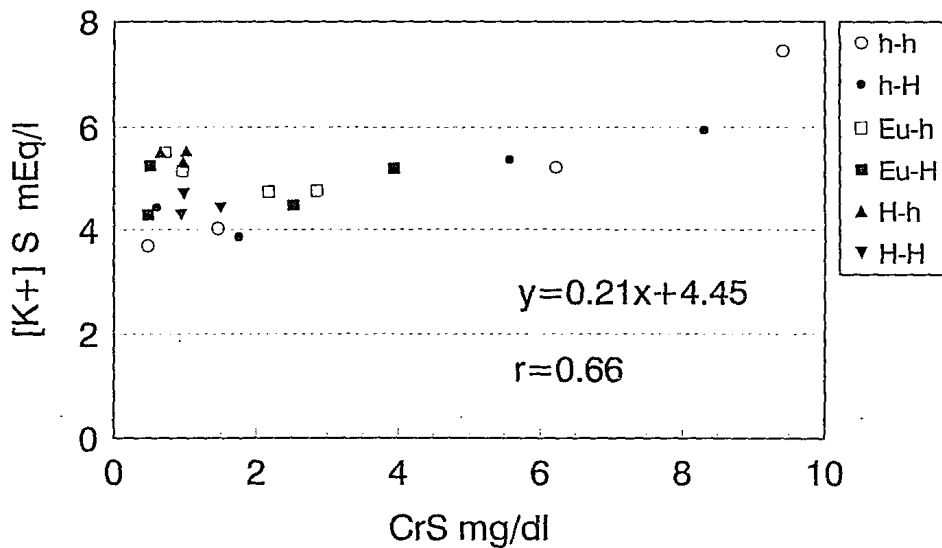


Gráfica R6. Fracción excretada de sodio en las ratas antes y después de la administración de dicromato de potasio

POTASIO SERICO



Gráfica R7. Niveles sericos de Potasio en las ratas antes y despues de la administración de dicromato de potasio



Gráfica RB. Correlacion entre Creatinina sérica y Potasio en las ratas despues de la administracion de dicromato de potasio

DISCUSION

Las aportaciones más relevantes de este trabajo son, por una parte, confirmar el efecto benéfico de las hormonas tiroideas en la evolución de la IRA experimental y por otra, establecer que el estado tiroideo previo al daño renal es una determinante de la magnitud del daño funcional. Así su disminución previa a la inducción de la IRA aumenta la magnitud del daño renal y su concentración normal o elevada previa a la administración del nefrotóxico previene el daño y acelera la recuperación de la función renal. La concentración normal o alta de hormonas tiroideas después del daño renal no parece afectar la recuperación de la IRA.

Uno de los aspectos críticos del estudio fue lograr que el comportamiento hormonal se ajustara al modelo teórico y esto se logró en la etapa previa a la administración del dicromato de potasio lo que refleja un buen control en la dosificación de T4 y estabilidad en la conversión de T4 a T3 entre animales.

Posterior a la administración del dicromato de potasio, las concentraciones de T3 y T4 en los días 1,3, y 5 siguieron el comportamiento esperado con algunas variaciones que pueden atribuirse a la diferencia en el grado de uremia entre grupos que afecta la generación de T3 a partir de T4 y la depuración de ambas, así como una mayor preservación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas.

Las ratas de los grupos con hipotiroidismo previo fueron las que presentaron la IRA más acentuada, estos resultados pueden ser explicados debido a que tenían una función renal basal baja en relación a los demás grupos al momento de la aplicación del tóxico, esto confirma lo reportado por otros grupos (145). Lo anterior puede relacionarse con las alteraciones hemodinámicas sistémicas como son la disminución del gasto cardíaco, del volumen circulatorio, volumen latido y aumento de las resistencias periféricas y renales (146,147), así como FG, FPK disminuidos y vasoconstricción renal que acompañan al hipotiroidismo crónico tanto en animales (145,148,149) como en el hombre (150-152).

Los mecanismos responsables de las anomalías hemodinámicas sistémicas y renales, en el hipotiroidismo, no se saben con certeza, los principales se esquematizan en la (figura D1). Entre ellos se menciona la vasoconstricción, por incremento en los

niveles séricos de catecolaminas (153-155) aún cuando exista disminución en la actividad de la renina plasmática (156) y bloqueo en la liberación de renina y disminución de las prostaglandinas (131). Por otra parte algunas hormonas vasodilatadoras como el factor natriurético auricular se encuentran disminuídas (157-160). Esta hemodinámica alterada puede haber influído en aumentar la susceptibilidad al daño nefrotóxico. Aunque no medimos estos parámetros, no podemos excluir su influencia.

Otro evento que puede haber contribuído es la desnutrición, efectivamente el peso de este grupo de animales fue significativamente menor en relación a los demás grupos, se ha encontrado que esta condición disminuye la FG y FPR (161-164) y tanto el hipotiroidismo como la desnutrición tienen efectos renotropicos negativos (165,166).

Las alteraciones estructurales renales del hipotiroidismo como son el engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular (167,168) y las dadas por la desnutrición que son inespecificas (169) son enteramente posibles y la aparición de estas son tiempo dependiente y pueden haber estado presentes en este modelo de hipotiroidismo, tal hipótesis puede explicar la reducción de la DCr cuando se compara con otros estudios en que el estado hipotiroideo fue más corto (170).

Otra posible explicación se refiere a que el hipotiroidismo aumenta la vida media de la adenosina (171) -una sustancia con propiedades vasoconstrictoras renales marcadas- (172) al reducir la actividad de la adenosindeaminasa, la enzima que degrada a la adenosina y es probable que esta sustancia contribuya a la vasoconstricción intrarrenal encontrada en el hipotiroidismo. No podemos descartar que otras circunstancias hayan influído en los resultados obtenidos en este grupo particular de ratas, como es la raza, hipotiroidismo prolongado, el tamaño y peso renal en relación al peso del animal (132).

El posible daño, funcional hemodinámico y anatómico preexistente se le agrega el inducido por el nefrotóxico dado que hubo un incremento rápido de la CrS en el primero y tercer día y una DCr significativamente baja, en relación al grupo eutiroideo e hipertiroideo previo.

La lesión anatómica y funcional del dicromato de potasio es fundamentalmente en el túbulo contorneado proximal respetando la membrana basal, produciendo una lesión limitada sin mayor daño vascular, tubular e intersticial, posible mente debido a la forma de administración subcutánea que permite una lenta y continúa reabsorción del sitio de la inyección y por otra parte a diferencia de otras nefrotoxinas da lugar a una disminución profunda de la hemodinámica renal que dura varias horas con obstrucción tubular moderada, escape tubular ligero y discreta disminución del coeficiente de ultrafiltración (173,174).

Los grupos eutiroides previos siguieron un patrón intermedio en los grupos hipo e hipertiroideos previos. Este grupo presentó la DCR más alta que los demás grupos y fue significativa al momento del daño renal.

No obstante el comportamiento del daño funcional posterior al nefrotóxico fue menos severo que en los animales con hipotiroidismo previo haciéndose significativo al tercer y quinto día, en relación a los grupos con hipotiroidismo previo. Los niveles de CrS siguieron un patrón similar, obteniéndose una reducción al primero, tercero y quinto día en relación al grupo hipotiroideo previo.

Los resultados obtenidos en este grupo de ratas pueden ser explicados por una mayor reserva de función tiroidea, así como una función renal intacta previa al daño nefrotóxico, atenuando el daño renal inicial y permitiendo una mayor recuperación de la función renal posterior al insulto tóxico dado que los dos grupos de ratas se comportaron prácticamente igual. Al respecto no tenemos una explicación clara porque el grupo hipertiroideo se comportó semejante al grupo hipotiroideo, teóricamente deberíamos de encontrar mayor recuperación en este grupo de ratas, aunque el mayor consumo de oxígeno y mayor formación de radicales libres pueden haber contribuido a los hallazgos encontrados (142,172).

Existen diferentes factores que pudieron contribuir a perpetuar el daño renal en el grupo eutiroides previo, estos se indican en la (figura D2), y pueden ser los niveles altos de endotelina (79,80) y disminución del factor relajante del endotelio vascular (82,83). Estas dos circunstancias producen vasoconstricción renal, también es posible una disminución en la síntesis del factor de crecimiento epidérmico con la consiguiente lentificación o incapacidad de iniciar los procesos de regeneración tubular (175,176).

Los grupos de ratas hipertiroideas previas tuvieron la evolución de la IRA nefrotóxica distinta con respecto al grupo de ratas hipotiroideas previas. Así el grupo hipertiroideo previo a la administración de dicromato de potasio tuvo una CrS mayor que el grupo con hipotiroidismo previo y la DCr fue significativamente menor en el grupo hipertiroideo previo. No obstante lo anterior, el grupo con hipertiroidismo previo elevó discretamente la CrS pero fue significativamente menor tanto en el tercero como quinto día, lo mismo sucedió con la DCr.

Los hallazgos encontrados en este grupo de ratas son importantes, dado que el estado hipertiroideo previo al daño tóxico le confiere protección, evidenciándose por una atenuación marcada del daño funcional renal desde el primer día posterior a la administración del nefrotóxico.

Es posible que los niveles altos de hormonas tiroideas limiten el daño renal inicial y además después del daño tóxico aceleren la recuperación de la función renal, como puede observarse en el porcentaje del FENA el cual prácticamente se mantuvo en todo el experimento por abajo del 1% lo cual puede reflejar una mayor integridad funcional del túbulo proximal.

Estos resultados están de acuerdo con otros estudios que se han efectuado en IRA isquémica como nefrotóxica (138,139) no obstante que difieren en el tipo de rata, tiempo de hipotiroidismo previo, dosis de T4 utilizada, tiempo de IRA estudiada, y tiempo de administración de T4 previa o posterior al daño renal (140).

Los mecanismos a través de los cuales el hipertiroidismo protege y acelera la recuperación de la función renal no han sido precisados. En la (figura D3), se destacan algunos de ellos como son los eventos hemodinámicos extrarrenales, con aumento del gasto cardíaco, volumen latido, volumen circulatorio, vasodilatación periférica (177,178) y alteraciones hemodinámicas intrarrenales manifestadas por aumento del FPR, de la FG, vasodilatación renal (130,131). Como causantes de lo anterior o como eventos independientes, se ha encontrado disminución de los niveles de catecolaminas (179) e incremento en la actividad de renina plasmática (180) y prostaglandinas (181). Aunque cabe destacar que los parámetros de función renal se encontraban discretamente bajos en relación al grupo eutiroideo. Con la dosis utilizadas de T4, que son varias veces las

requeridas para reemplazar la función tiroidea normal (143) es de suponerse que estas alteraciones se encontraban ya manifiestas en este grupo de ratas al momento de administrar el nefrotóxico, aunque esos parámetros no fueron medidos.

Otro mecanismo posible de protección dado por las hormonas tiroideas, es el efecto que tienen sobre la actividad de la Na-K-ATPasa regulando sus síntesis y el número de unidades por estimulación nuclear directa (136,137,184). La Na-K-ATPasa es una enzima que se encuentra en la membrana basolateral de los túbulos proximales y es la encargada de mantener el volumen y osmolaridad celular y a ella se debe fundamentalmente el gradiente osmótico y eléctrico que existe entre la célula y la luz tubular lo que permite la funcionalidad de los transportadores y cotransportadores que ejercen en el borde ciliado del túbulo proximal (182,183). La Na-K-ATPasa constantemente se ha encontrado disminuida en IRA nefrotóxica y se eleva su actividad con la administración de T4 (185-187). El mantenimiento de su actividad por la T4 es posible que permita a la célula tubular mantener la integridad osmolar y el volumen celular y promueva mayor número de células viables con daño subletal, permitiendo mayor resistencia al insulto tóxico. Así el vanadato una sustancia que antagoniza la acción de la Na-K-ATPasa potencia la IRA inducida por gentamicina (188).

Así mismo se ha encontrado en IRA que los depósitos de ATP están disminuidos (85,87) y ellos son el sustrato energético de la Na-K-ATPasa. Al respecto es posible que la T4, pueda aumentar los depósitos de ATP al promover el cotransporte de Na-P a nivel del borde ciliado del tubo proximal (189) facilitando la entrada de ADP a la mitocondria (190,191). Así el tratamiento de la IRA isquémica con ATP-MgCl₂ acelera su recuperación (90) las hormonas tiroideas pueden proteger también, la función renal por su acción a nivel de la membrana celular, del túbulo proximal, afectando la composición de los fosfolípidos (192,193,193a) y ellos pueden alterar la unión del dicromato de potasio a la célula, dado que daña preferentemente el segmento S3 del túbulo proximal (173,174). Un fenómeno semejante sucede en la diabetes mellitus que protege al túbulo proximal del efecto tóxico de la gentamicina alterando la composición de los fosfolípidos de la membrana celular de borde ciliado reduciendo la absorción de gentamicina por la corteza renal (194) y además aumentando la Na-K-ATPasa protege contra el daño renal inducido por cloruro de mercurio (195).

La mejoría de la función renal posterior al daño renal del grupo hipertiroideo previo en relación al grupo hipotiroideo previo posiblemente estén relacionados con mecanismos de reparación celular y regeneración tubular que teóricamente deben de iniciarse después del daño renal tóxico. Aunque tampoco podemos excluir factores hemodinámicos que posiblemente sigan operando en esta etapa. No obstante a dosis menores de la hormona se excluyeron efectos sistémicos, en estudios de perfusión de riñón aislado se ha concluido que se deben a acción directa sobre el riñón (140).

Es difícil en este estudio demostrar si predominan los efectos extrarrenales o renales de la hormona o la suma de los dos. Por ello se deben tomar con cautela la extrapolación de nuestros resultados con los demás estudios. Así mismo, la administración de dosis farmacológicas de hormonas tiroideas tienen una serie de efectos benéficos que teóricamente pueden haber contribuido a la protección y aceleración de la recuperación de la función renal en el subgrupo de ratas hipotiroideas previas; entre las más importantes está el aumento en la gluconeogénesis renal (130), estímulo de la síntesis de proteínas (132), incremento de la absorción de glucosa y aminoácidos por las células epiteliales (196-199), su contribución a la síntesis de fosfolípidos de la membrana celular (192,193) y la promoción del traspaso pasivo de K por las membranas celulares (200). De ahí que estas hormonas a nivel celular tienen una serie de acciones pleiomórficas (201) y es posible que su acción protectora sea mediada a través de su efecto a nivel de membrana celular, mitocondrias, ribosomas y núcleo (202).

Estudios recientes (141) destacan que la administración de T4 a ratas con IRA nefrotóxica mejoran la función renal a través del aumento en la síntesis de DNA, el cual es considerado como un marcador de regeneración tubular, otros estudios "in vitro" muestran que el pre-tratamiento de células de túbulo proximal del conejo con T3, aumenta la respuesta al factor de crecimiento epidérmico y el número de receptores en las células epiteliales (203,204) lo descrito previamente se fundamenta con la aparición de otros informes que revelan que la administración del factor de crecimiento epidérmico mejora y acelera la recuperación de IRA tanto isquémica como nefrotóxica (125-127a), aunque otros autores no encuentran los mismos resultados (210).

En comparación con los niveles de T3 en el grupo pre-eutiroideo, el grupo con

hipotiroidismo previo tuvo niveles significativamente menores mientras que el hipertiroidismo previo los presentó significativamente mayores.

Después de la administración del dicromato de potasio a tres grupos de los seis se les mantuvo hipotiroideos a través del efecto que tienen la IRA sobre los niveles de hormonas tiroideas al bloquear la conversión de T4 a T3 (205-209) y estos tres grupos tuvieron niveles de T3 significativamente menores que los grupos eutiroides previos.

Los otros tres grupos se volvieron hipertiroides con la administración de T4 y sus niveles se mantuvieron en rangos significativamente mayores que los demás. Este mismo tipo de observaciones sucedió con los niveles de T4. En relación al peso, se encontró que en el grupo eutiroides fue significativamente menor y se mantuvo después de la administración del dicromato de potasio. Este hallazgo suele ser frecuente en hipotiroidismo de larga evolución en donde es posible que haya contribuido una pobre ingesta.

Las condiciones tiroideas estudiadas pueden tener relevancia clínica puesto que el hipotiroidismo se presenta en condiciones como la diabetes, la enfermedad renovascular bilateral (nefropatía isquémica), la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, el politraumatizado y el enfermo en estado crítico, todas condiciones de alto riesgo para IRA. Por otra parte el hipertiroidismo puede ser una entidad con alta resistencia a la IRA como se ha demostrado en diabéticos expuestos a la gentamicina.

CONCLUSION

En la IRA nefrotóxica por dicromato de potasio la concentración de hormonas tiroideas determina el grado de lesión inicial así como la velocidad de la recuperación de la función renal. El hipotiroidismo previo incrementa el daño y el hipertiroidismo después de la administración del dicromato de potasio no parece acelerar la recuperación de la función renal.

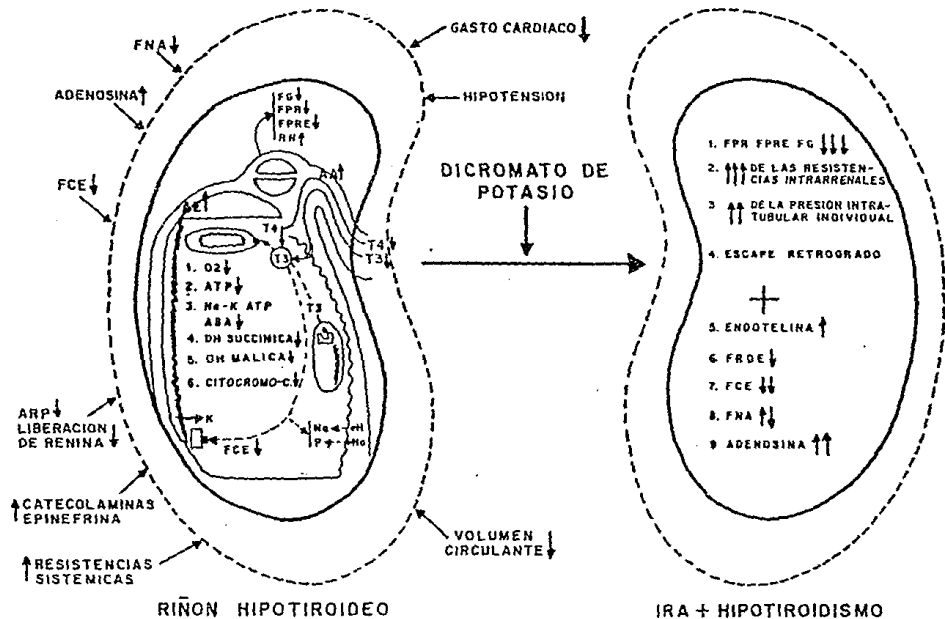


FIGURA D1

Eventos fisiopatológicos en hipotiroidismo e hipotiroidismo + IRA después de la administración de dicromato de potasio en ratas. FG= Filtración glomerular. FPR=Flujo plasmático renal. FPRE=Flujo plasmático renal efectivo. RR= Resistencias renales. DH=Deshidrogenasa. O₂= Oxígeno. ATP=Trifosfato de adenosina. ATPasa=Enzima dependiente de Na y K. FNA=Factor natriurético auricular. FCE=Factor de crecimiento epidérmico. ARP=Actividad de renina plasmática. AA=Arteriola aferente. AE=Arteriola eferente. FRDE=Factor relajante derivado del endotelio.

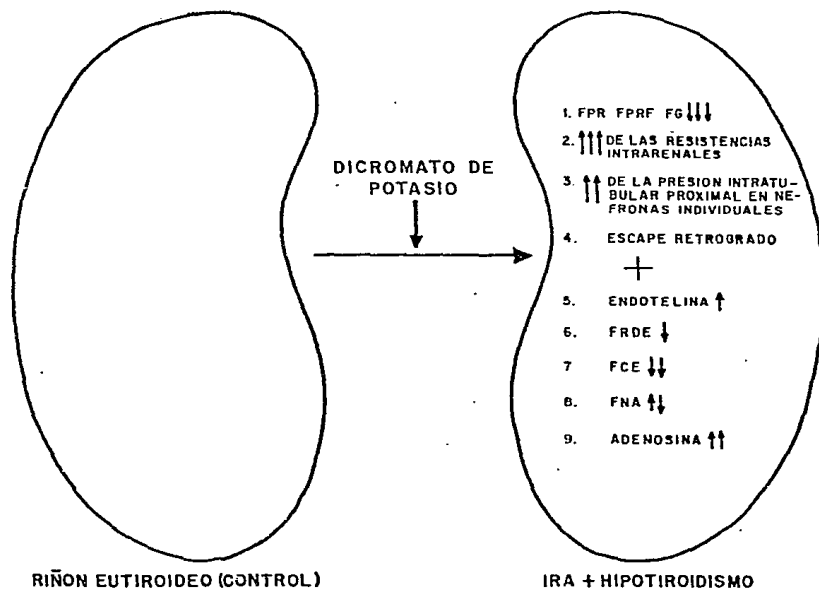


FIGURA D2

EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS EN EUTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO + IRA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACION DE DICROMATO DE POTASIO EN RATAS.

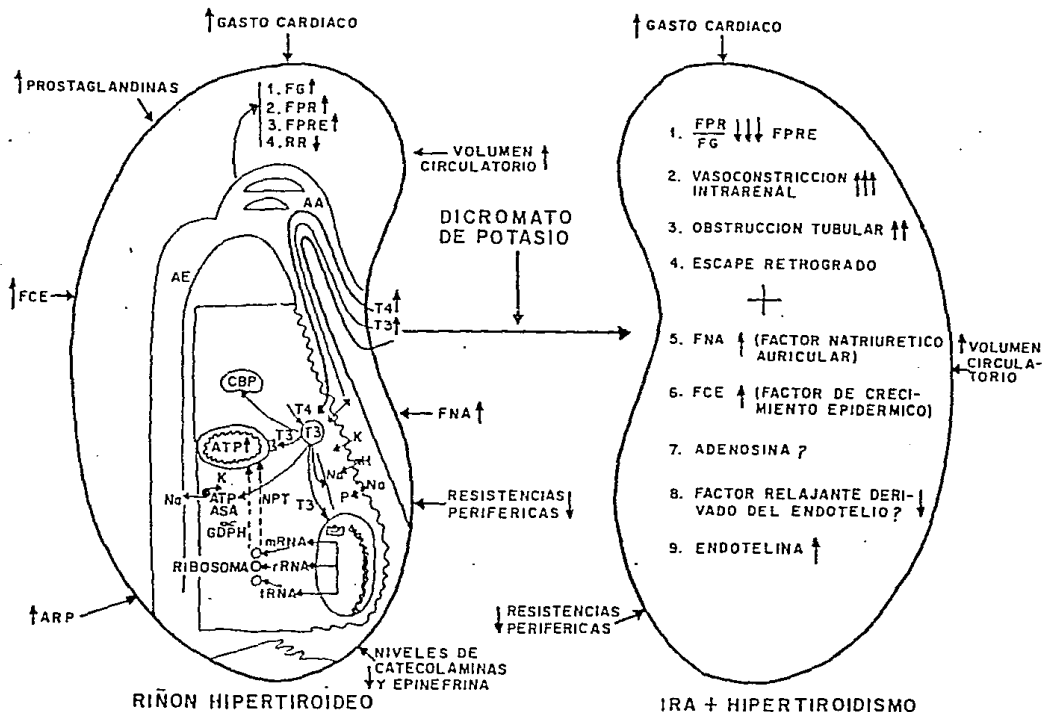


FIGURA D3

EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS EN HIPERTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO + IRA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE DICROMATO DE POTASIO EN RATAS. GDPH=GLICEROFOSFATO ALFA DESHIDROGENASA. CBP=PROTEÍNA UNIDORA DE T3 EN EL CITOPLASMA. NPT=TRANSPORTADORES DE NUCLEÓTIDOS.

BIBLIOGRAFIA

1. Bywaters, E.G.L., Deall, D.: Crush injuries with impairment of renal function. *Br. Med. J.* 1: 427, 1941.
2. Bywaters, E.G.L., Stead, J.K.: Production of renal failure following injection of solutions containing myohemoglobin. *Q.J. Exp. Physiol.* 33: 53, 1944.
3. Bywaters, E.G.L., Popjak, G.: Experimental crushing injury peripheral circulatory collapse and others effects of muscle necrosis on the rabbit. *Surg. Gyn. Obstr.* 75: 612, 1942.
4. Meroney, W.H., Herndon, R.F.: The management of acute renal insufficiency. *JAMA* 155: 877, 1954.
5. Teschan, P.E., Post, R.S., Smith, L. H., Jr. et al.: Posttraumatic renal insufficiency in military casualties. *Am. J. Med.* 18: 172, 1955.
6. Lauson, H.D., Bradley, S.E., Courmand S.: The renal circulation in the shock. *J. Clin. Invest.* 23: 381, 1944.
7. Van Slike, D.D., Phillips, R.A., Hamilton, P.G., Archibald, R.N., Dole, U.R., Emerson, K.: Effects of shock on the kidney. *Trans. Ass. A. Phys.* LVIII 119, 1944.
8. Van Slike, D.D.: The effects of shock on the kidney. *Ann. Int. Med.* 28: 701 1948.
9. Mallory, T.B.: Hemoglobinuric nephron in traumatic shock. *Am. J. Clin. Pathol.* 17: 427, 1947.
10. Oliver, J., Mc Dowell, M., Trace, A.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury renal ischemia nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J.Clin. Invest.* 30: 1307, 1951.
11. Lucke, B.: Lower nephron nephrosis: the renal lesions of the crush syndrome of burns, transfusions, and others conditions affecting the lowers segments of the nephrons. *Military Surgery.* 99: 371, 1946.
12. Sevtitt, S.: Pathogenesis of traumatic uremia: a revised concept. *Lancet* ii 135, 1959.
13. Finch, E.S., Jeremy, D., Whyte, H. M.: Structural renal damage and its relation to clinical features in acute oliguria renal failure. *Quarterly J. Med.* 31: 129, 1962.
14. Brun, C. and Muck.: Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet* i: 607, 1957.
15. Olsen, S.: Ultrastructure of renal tubules in acute renal insufficiency. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 71: 203, 1967.
16. Hollenberg, N.K., Epstein, M., Rosen, S.M., Basch, R.L., Oken, D.E., Merrill, J.P.: Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine.* 47: 455, 1968.
17. Hollenberg, N.K., Adams, D.F., Oken, D. E., Abrams, H.L., Merrill, J.P.: Acute renal failure due to nephrotoxins. *New Engl. J. Med.* 282: 1329, 1970.
18. Ladefoged, T., Winkler, K.: Effect of dihidralazine and acetylcholine on renal blood flow, mean circulation time for plasma and renal resistance in acute renal failure. *mn Gessler, V., Schroder, K. and Weindinger, H. (Eds). Pathogenesis and clinical findings with renal failure.* Georg. Thieme Verlag, Stuttgart 1971, pp.7.
19. Reubi, F.: The pathogenesis of anuria following shock. *Kidney Int.* 5: 106, 1974.
20. Levinsky, N.G., Alexander, E.A.: Acute renal failure. In *The Kidney* (2nd) Ed. Saunders, Brenner, B.M., Rector, F.C., Philadelphia, W.B., 1980.
21. Stein, J.H., Lifschitz, M.D., Barnes, L.D.: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. *Am. J. Physiol.* (Renal, Fluid, Electrolyte Physiology 3:)F 171, 1978.

22. Levinsky, N.G., Bernard, D.B., Johnston, P.A.: Enhancement of recovery of acute renal failure: Effects of manitol and diuretics. In *Acute Renal Failure*. Edited by Brenner B. M., Stein, J.H. Churchill Livingstone, 1980.
23. Goormaghtigh, N.: Vascular and circulatory changes in renal cortex in the anuric crush-syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 59: 303, 1945.
24. Dibona, G.F., and Sawin, L.L.: The renin-angiotensin system in acute renal failure in the rat. *Lab. Invest.* 25: 528, 1971.
25. Semple, P.F., Brown, J.J., Lever, A.F., Mc Gregor, J., Mortan, J.J., Powell-Jackson, J.D. and Robertson, J.I.S.: Renin, angiotensin II and III in acute renal failure: Note on the measurement of angiotensin II and III in the rat blood. *Kidney Int.* 10: S169, 1976.
26. Flamenbaum, W.: Pathophysiology of acute renal failure. *Arch. Intern. Med.* 131: 911, 1973.
27. Thurau, K., Vogt, C., and Dahlheim, H.: Renin activity in the yuxtaglomerular apparatus of the rat kidney during post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 10: S177, 1976.
28. Thiel, G., Mc Donald, F.D., and Oken, D.F.: Micropuncture studies on the basis for protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. *Nephron* 7: 67, 1970.
29. Flamenbaum, W., Kotchen, T.A., Nagle, R., and Mc Neil, J.S.: Effect of potassium on the renin-angiotensin system and HgCL₂ induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 224: 305, 1973.
30. Lameire, N., Ringoir, S., and Leusen, I.: Effect of variation in dietary NaCl intake on total and fractional renal blood flow in the normal and mercury intoxicated rat. *Cir. Res.* 39: 506, 1976.
31. Hsu, C.H., Kurts, T.W., and Weller, J.M.: The role of tubular necrosis in the pathophysiology of acute renal failure. *Nephron* 17: 204, 1976.
32. Mathews, P.G., Morgan, T.O., and Johnston, C.L.: The renin-angiotensin system. In acute renal failure in rats. *Clin. Sci Mol. Med.* 47: 79, 1974.
33. Flamenbaum W., Mc Neil, J.S., Kotchen, T.A., Lowenthal D., and Nagle, R.B.: Glycerol-induced acute renal failure after acute plasma renin activity suppression. *J. Lab. Clin. Med.* 82: 587, 1973.
34. Baehler, R.W., Kotchen, T.A., and Ott, C.E.: Failure of chronic sodium chloride loading to protect-against norepinephrine-induced acute renal failure in dogs. *Circ. Res.* 42: 23, 1978.
35. Mason, J., Kain, H., Shigai, T., and Thurau, K.: The effect of suppression of renin-angiotensin system and reduction of the tubuloglomerular feedback response on renal function in the early phase of experimental acute renal failure. *Pflugers Arch.* 373: R34, 1978.
36. Shapira, J., Laina, A., Eliahou, H.E., and Solomon, S.: High renin activity accompanying angiotensin in inhibition in rats with ischemic renal failure. *Isr. J. Med. Sci.* 12: 124, 1976.
37. Ichikawa, I., and Hollenberg, N.K.: Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 10: S183, 1976.
38. Oken, D.E., Cotes, S.C., Flamenbaum, W., Powell, Jackson, J.D., and Lever, A.F.: Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure. *Kidney Int.* 7: 12, 1975.
39. Thurau, K. and Boylan, J.W.: Acute renal success: The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am. J. Med.* 61: 308, 1976.
40. Mason, J., Takabatake, T., Olbricht, C., and Thurau, K.: The early phase of experimental acute renal failure III tubuloglomerular feedback. *Pflugers Arch.* 373: 69, 1978.

41. Mason, J.: Tubulo glomerular feedback in the early stages of experimental acute renal failure. *Kidney Int.* 10: S106, 1976.
42. Hollenberg, N.K., Wilkes, B.M., and Schulman, G.: The renin-angiotensin system in acute renal failure. In Brenner, B.M., Lazarus, J.M. *Acute Renal Failure*. 2nd Ed. Churchill Livingstone New York, 1988.
43. Oswald, H., Hermes, H.H., and Nabakowski, G.: Role of adenosine in signal transmission of tubulo glomerular feedback. *Kidney Int.* 22: S136, 1982.
44. Schnermann, J., and Briggs, J.P.: Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 19: 802, 1981.
45. Bell, P.D.: Luminal and cellular mechanism for the mediation of tubuloglomerular feedback responses. *Kidney Int.* 22:S97, 1982.
46. Leaf, A.: Regulation of intracellular fluid volume and disease. *Am. J. Med.* 49: 291, 1970.
47. Kashgarian, M., Siegel, N.J., Rics, A.L.: Hemodynamic aspect in development and recovery phases of experimental post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 10: S160, 1976.
48. Frega, N.S., Dibona, D.R., Guertter, B., and Leaf, A.: Ischemic renal injury. *Kidney Int.* 10: S17, 1976.
49. Fine, L.G.: Acquired prostaglandin E2 (medullin) deficiency as the cause of oliguria in acute tubular necrosis: A hypothesis. *Isr. J. Med. Sci.* 6: 346, 1970.
50. Martín, R., Neese, A., and Arrizurieta de Muchnick, E.E.: Urinary kallikrein and pathophysiology of acute renal failure in the rat. *Medicina (Buenos Aires)* 36: 223, 1976.
51. Torres, U.E., Strong, C.G., Romero, J. C., and Wilson, D.M.: Indomethacin enhancement of glycerol induce acute renal failure in rabbits. *Kidney Int.* 7: 170, 1975.
52. Cloffi, R.F., O'Connell J.M.B., and Shalhoob, R.J.: Effect of prostaglandin A on acute renal failure in the rat. *Nephron* 15: 29, 1975.
53. Brezis, M., Rosen, S., Silva, P., and Epstein, F.H.: Selective anoxic injury to thick ascending-limb an anginal syndrome of the renal medulla. *Adv. Exp. Med. Biol.* 180: 239, 1984.
54. Brezis, M., Rosen, S., Silva, P., and Epstein, F.H.: Transport activity modifies thick ascending-limb in the isolated perfused kidney. *Kidney Int.* 25: 65, 1984.
55. Olsen, S.: Medullary tubular injury in human acute renal failure. *Kidney Int.* 37: 491, 1990.
56. Brezis, M., Rosen, S., Silva, P., and Epstein, F.H.: Selective vulnerability of the medullary thick ascending-limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J. Clin. Invest.* 73: 182, 1984.
57. Donohoe, J.B., Venkatachalam, M.A., Bernard, D.B., Levinsky, N.G.: Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: Structure-function correlations. *Kidney Int.* 13: 208, 1978.
58. Stein, J.H., Gottschalk, J., Osgood, R. W., Ferris, T.F.: Pathophysiology of a nephrotic model of acute renal failure. *Kidney Int.* 8: 27, 1975.
59. Myers, B.D., Chui, F., Hilberman, M., Michaels, A.S.: Transubular leakage of glomerular filtrate in human acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 237: F319, 1979.
60. Myers, B.D., Hilberman, M., Spencer, R.J., and Jamison, R.L.: Glomerular and tubular function in the non-oliguric acute renal failure. *Am. J. Med.* 72: 642, 1982.

61. Myers, B.D., Miller, C., Mehigan, J.T.: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J.Clin. Invest.* 73: 329, 1984.
62. Moran, S.M., and Myers, B.D.: Pathophysiology of protracted acute renal failure in man. *J. Clin. Invest.* 76: 1440, 1985.
63. Tanner, G.A., Sophason, S.: Kidney pressures after temporary artery occlusion in the rat. *Am. J. Physiol.* 230:F1173, 1976.
64. Arendshorst, W.J., Finn, K., Gottschalk, C.W., Lucas, H.K.: Micropuncture study of acute renal following temporary renal ischemic in the rat. *Kidney Int.* 10: S100, 1976.
65. Tanner, G.A., Steinhausen, M.: Tubular obstruction in ischemia-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* 10: S65, 1976.
66. Klingbiel, T.H., Gise, H.V., and Bohle.: Morphometric studies on acute renal failure in humans during the oligoanuria and polyuric phases. *Clin. Nephrol.* 20: 1, 1983.
67. Myers, B.D., and Moran S.M.: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 314: 97, 1987.
68. Blantz, R.C.: The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J. Clin. Invest.* 55: 621, 1975.
69. Baylis, C., Rennke, H.R., Brenner, B.M.: Mechanism of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.* 12: 344, 1977.
70. Williams, R.H., Thomas, C.E., Navar, L.G., Evan A.P.: Hemodynamic and single nephron function during maintenance-phase on acute renal failure in the dog. *Kidney Int.* 19: 503, 1981.
71. Cox, J.W., Buehler, R.W., Charma, H.O., Dorisio, F., Osgood, R.W., Stein, J.H., Ferris, R.F.: Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 53: 1546, 1976.
72. Daugharty, T.M., Veki, I.F., Mercer, P.F., Brenner, B.M.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat: Response to ischemic injury. *J. Clin. Invest.* 53: 105, 1974.
73. Arendshorts, W.F., Finn, W.F., Gottschalk, C.W.: Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemic in the rat. *Circ. Res.* 37: 558, 1975.
74. Schor, N., Ichikawa, I., Rennker, H.G.: Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside treated-rats. *Kidney Int.* 19: 288, 1981.
75. Blantz, R., Guditwa, L.: Amelioration of uranyl nitrate acute renal failure, by converting enzyme inhibition and plasma volumen expansion. *Kidney Int.* 21: 215, 1982.
76. Lin, J.J., Churchill, P.C., and Bidani, A.K.: Theophylline in rats during maintenance-phase of postischemic renal failure. *Kidney Int.* 33: 24, 1988.
77. Solez, K., Ideura, T., and Saito, H.: Role of thromboxane and outer medullary microvascular injury in post-ischemic acute renal failure. *Clin. Res.* 28: 461A, 1980.
78. Kon, V., Yoshika, T., Fogo, A., Ichikawa, I.: Glomerular actions of endothelin in vivo. *J. Clin. Invest.* 83: 1762, 1989.
79. Shibouta, Y., Suzuki, N., Shino, A., Matsumoto, H., Terashita, Z.I., Kondo, K., Nishikawa, A.K.: Pathophysiological role of endothelin in acute renal failure. *Life Sci.* 46: (22): 1611, 1990.
80. Kon, V., Badr, K.F.: Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. *Kidney Int.* 40: 1, 1991.

81. Tonita, K., Ujije, K., Nakanishi, T., Tomura, S., Matzuda, O., Ando, K., Shichiri, M., Hirota, Y., Marumo, F.: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure (Letter). *N. Engl. J. Med.* 321: 1127, 1989.
82. Conger, N.O., Robinette, J.B., Schrier, R.W.: Smooth muscle calcium and endothelium derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 82: 532, 1988.
83. Lieberthal W., Wolf, E.F., Rennke, H.G., Valeri, C.R., Levinsky, N.G.: Renal ischemia and reperfusion impair endothelium dependent vascular relaxation. *Am. J. Physiol.* 256: 894, 1990.
84. Levinsky, N.J., and Bernard, D.B.: Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In: Brenner, B.M. and Lazarus, J.M. *Acute Renal Failure*. 2nd Ed. Churchill Livingstone, New York, 1988.
85. Hems, D.A., and Brosnan, J.T.: Effects of ischemia on content of metabolites in rat liver and kidney in vivo. *Biochem. J.* 120: 105, 1970.
86. Kahng, M.W., Berezsky, I.K., and Trump, B.F.: Metabolic and ultrastructural response of rat kidney cortex to in vitro ischemia. *Exp. Molec. Pathol.* 29: 183, 1983.
87. Simmons, C.F., Jr. Boqusky, R.T., Humes, H.D.: Inhibitory effects of gentamicin of renal cortical mitochondrial oxidative phosphorylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 214: 709, 1980.
88. Chaudry, I.H., Sayeed, M.M., and Baue, A.E.: Effect of adenosine Triphosphate magnesium chloride administration in shock. *Surgery* 75: 220, 1974.
89. Glazier, W.B., Siegel, N.J. Chaudry, I.H.: Enhanced recovery from severe ischemic renal injury with adenosine triphosphate magnesium chloride: administration after the insult. *Surg. Forum* 29: 82, 1978.
90. Gaudio, K.M., Taylor, M.R., Chaudry, I.H.: Accelerated recovery of single nephron function by the postischemic infusion of ATP Mg Cl₂. *Kidney Int.* 22: 13, 1982.
91. Chan, L., Lendingham, J.G.C., Dixon, A.J.: Acute renal failure: A proposed mechanism based on ³¹P nuclear magnetic resonance studies in the rat. In EKIA NOV H.E. (Ed). *Acute Renal Failure*. Proceedings of the Tel-Aviv Satellite Symposium to the 8th Meeting of International Society of Nephrology. John Libbey London, 1981.
92. Farber, J.L.: Biology of disease: Membrane injury and calcium. Homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab. Invest.* 47: 114, 1982.
93. Trump, B.F., Berezsky, T.K., Kahng, M.W., Mergner, W.J.: Recent studies on the pathophysiology of ischemic cell injury. *Beitr. Pathol.* 158: 363, 1976.
94. Hagler, H. Sherwin, L., Buja, L.: Effect of different methods of tissue preparation on mitochondrial inclusions of ischemic and infarcted canine myocardium. *Lab. Invest.* 40: 529, 1979.
95. Cooper, K., Thulin, G., Gaudio, K., Kashgarian, M., Rasmussen, H., Siegel, N.J.: Role of intracellular Ca⁺⁺ overload in the pathogenesis of ischemic renal injury. *Kidney Int.* (Abstract) 29: 300, 1986.
96. Brezis, M., Shina A., Kidroni, G., Epstein, F.H., Rosen, S.: Calcium and hypoxic injury in the renal medulla of the perfused rat kidney. *Kidney Int.* 34: 186, 1988.

97. Burke, T.J., Arnold, P.A., Gordon, J. A., Bulger, R.E., Dobayn, D.C., Schrier, R.W.: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. *J. Clin. Invest.* 74: 1830, 1984.
98. Widener, L.L., Mela-Riker, L.M.: Verapamil pretreatment preserves mitochondrial function and tissue magnesium in the ischemic kidney. *Circ. Shock.* 13: 27, 1984.
99. Golfarb, D., Laina, A., Serban, I. Gavendo, S., Kapuler, S.: Beneficial effect of verapamil in ischemic acute renal failure in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 172: 389, 1983.
100. Friedman, P.A., Gesek, F.A.: Hormone responsive Ca²⁺ entry in distal convoluted tubules. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1396, 1994.
101. Weglinckl, W.B., Dickens, B.F., Mak, I.T.: Enhanced lysosomal phospholipid degradation and lysophospholipid production due to free radicals. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 124: 229, 1984.
102. Das, D.K., Engelman, R.M., Clement, R., Otani, K., Prasad, M.R., Rao, P.S.: Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger. A novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in myocardial salvage. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 148: 314, 1987.
103. Vasko, K.A., Dewall, R.A., Riley, A.M.: Effect of allopurinol in renal ischemia. *Surgery* 71: 787, 1972.
104. Kedar, I., Jacob, E.T., Bar-Natan, M., Ravid, M.: Dimethyl sulfoxide in acute ischemia of the kidney. *Ann. NY Acad. Sci.* 411: 131, 1983.
105. Kellog, E.W., Fridovich, I.: Liposome, oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* 252: 6721, 1977.
106. Pedroza Chaverri, J., Tapia, E., Bobadilla, N.: Ischemia reperfusion induced acute renal failure in the rat is ameliorated by the spin-trapping agent α -phenyl-n-tert-butyl-nitron (PBN). *Ren. Fail.* 14 (4): 467, 1992.
107. Gamelin, L., Zager, R.A.: Evidence against oxidant injury as a critical mediator of postischemic acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 255: F450, 1988.
108. Paller, M.S.: Effect of neutrophil on ischemic renal injury in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 113: 379, 1989.
109. Weinberg, J.M.: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int.* 39: 476, 1991.
110. Matthys, E., Patel, Y., Kreisberg, J., Stewart, J.H., Venkatachalam, M.: Lipid alterations induced by renal ischemia: Pathogenic factor in membrane damage. *Kidney Int.* 26: 153, 1984.
111. Humes, H.D., Nguyen, V.D., Cieslinski, D.A., Messana, J.M.: The role of free fatty acids in hypoxia induced injury to renal proximal tubule cell. *Am. J. Physiol.* 256: F688, 1989.
112. Toback, F.G., Teegarden, D.E., Havener, L.J.: Aminoacid mediated stimulation of renal phospholipid after acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 15: 542, 1979.
113. Gabbai, F.B., Peterson, O.W., Blantz R.C.: Protective effect of glycine (G) infusion in a single nephron model of acute renal failure (ARF). *Kidney Int.* (Abstract) 35: 406, 1989.
114. Epstein, F., Silva, P., Spokes, K., Rosen, R.: Prevention with glycine of acute renal failure caused by cis-platinum. *Kidney Int.* (Abstract) 37: 480, 1990.
115. Zager, R.A., Johannes, G., Tuttle, S.A., Sharma, H.M.: Acute aminoacid nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 101: 130, 1983.

116. Baines, A.D., Shaikh, N., Ho, P.: Mechanism of perfused kidney cytoprotection by alanine and glycine. *Am. J. Physiol.* 259: F80, 1990.
117. Almeida, A., Burke, T.J., Schrier, R.W.: Glycine (GY) prevents membrane injury due to extracellular phosphate (P) depletion or excess in normoxic rat proximal tubules (RPT) in vitro. *Kidney Int.* (Abstract) 37: 453, 1990.
118. Ross, B.D.: Application of phosphorous nuclear magnetic resonance to problems of renal physiology and metabolism. Proc. 8th Int. Congress Nephrology. Athens, 1981.
119. Bore, P.J., Sehr, R., Chen, L.: The importance of pH in renal preservation. *Transplantation Proc.* 13: 707, 1981.
120. Rochman, H., Clark, P.B., Lathe, G.H., and Parson, P.M.: The effect of temperature and anoxia of rat kidney slice on their subsequent respiration. *Bioch. J.* 102: 44, 1967.
121. Press, H.G., Tourkantonis, A., Hsu, C.H.: Early events in various forms of experimental acute tubular necrosis in rats. *Lab. Invest.* 32: 286, 1975.
122. Weinberg, J.M., Simmons, C.F. Jr., and Humes H.D.: Renal mitochondrial injury is a early pathogenic event in cis-platinum nephrotoxicity. *Clin. Res.* 28: 464A, 1981.
123. Kramer, H.J., Neumark, A., Schmidt, S.: Renal functional and metabolic studies on the role of preventive measures in experimental acute ischemic renal failure. *Clin. Exp. Dialysis Apheresis* 7: 77, 1983.
124. Humes, H.D., Cielinski, D.A., Coimbra, T.M., Messana, J.M., Galvao, C.: Epidermal growth factor enhance renal tubular cell regeneration in repair y accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 84: 1757, 1989.
125. Norman, J., Tsau, Y.K., Bacay, A., Fine, L.G.: Epidermal growth factor accelerates functional recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat: Role of epidermal growth factor receptor. *Clin. Sci.* 78: 445, 1990.
126. Coimbra, T.M., Cielinski, D.A., Humes, H.D.: Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercury chloride nephrotoxicity. *Am. J. Physiol.* 259: F433, 1990.
127. Toback, F.G.: Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 41: 226, 1992.
- 127a. Nouwen, E.J., Verstrepen, W.A., and Debroe, M.E.: Epidermal growth factor in acute renal failure. *Ren. Fail.* 16 (1): 49, 1994.
128. Safirstein R.: Gene expression in nephrotoxic and ischemic acute renal failure. Editorial Review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1387, 1994.
129. Conger, J.D., Falk, S.A., Hammond, W.S.: Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* 40: 21, 1991.
130. Bradley, S.E., Stepha, F., Coelho, J.F., Reville, P.: The thyroid and the kidney. *Kidney Int.* 6: 346, 1974.
131. Vaamonde, C.A., Michael, V.F.: The kidney in thyroid dysfunction. In the *Kidney in Systemic Disease*. Edited by Sukl, K.N., Eknoyan, G. (2nd) New York., John Wiley and Son. 1981.
132. Capasso, G., De Santo, N.G., and Kinner, R.: Thyroid hormones and renal transport: Cellular and biochemical aspects. *Kidney Int.* 32: 443, 1987.
133. Straub, E.: Einfluss Von Thyroxin Auf Den Ver Auf Akuten Nierenversagens, I. Einfluss der L-thyroxin applikation auf die letalidf von kaninchen und mausem manifestem akutem nierenversagen (untersuchung) modell der sog. (sublimatnephrose). *Z Ges Exp. M.* 154: 177, 1971.

134. Schulte-Wissermann, H., Straub, E., Funke, P.J.: Influence of L-thyroxin upon enzymatic activity in the renal tubular epithelium of the rat under normal conditions and in mercury-induced lesions II. *Virchows Arch. B. (Cell-Path)* 23: 175, 1977.
135. Schulte-Wissermann, H., Straub, E., Funke, P.H.: Influence of L-thyroxin upon enzymatic activity in the renal tubular epithelium of the rat under normal conditions and in mercury-induced lesions I. *Virchows Arch. B. (Cell-Path)* 23: 163, 1977.
136. Lo, C.S., August, T.R., Liberman, U. A., Edelman, I.S.: Dependence of renal (Na⁺K⁺) adenosine triphosphatase activity on thyroid status. *J. Biol. Chem.* 251: 7826, 1976.
137. Lo, C.S., Edelman, I.S.: The effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical (Na⁺K⁺) adenosine triphosphatase. *J. Biol. Chem.* 251: 7834, 1976.
138. Siegel, N.J., Reilly, H., and Handler, F.: Amelioration of toxic acute renal failure by treatment with thyroxine. *Pediatr. Res. (Abstract)* 15: 699, 1981.
139. Sutter, P.M., Thulin, G., Stromski, M., Ardito, T., Gaudio, K.M., Kashgarian, M., and Siegel, N.J.: Beneficial effect of thyroxine in the treatment of ischemic acute renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2: 1, 1988.
140. Siegel, N.J., Gaudio, K.M., Katz, L.A., Reilly, H.F., Ardito, T.A., Handler, F.G., and Kashgarian, M.: Beneficial effect of thyroxine on recovery-from toxic acute renal failure. *Kidney Int.* 25: 906, 1984.
141. Michael, U.F., Logan, J.L., and Meeks, L.A.: The beneficial effect of thyroxine on nephrotoxic acute renal failure in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1: 1236, 1991.
142. Paller, M.S.: Hypothyroidism Protects against free radical damage in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 29: 1162, 1986.
143. Mandell, I.N., De Fronzo, R.A., Robertson, G.L., Forrest, J.N., Jr.: Role of plasma arginine vasopressin in the impaired water diuresis of isolated gluco-corticoid deficiency in the rat. *Kidney Int.* 17: 186, 1980.
144. Goldstein, A.: *Biostatistics: An Introductory text.* The Mac Millan Company, New York, 1964.
145. Michael, U.F., Barenberg, R.L., Chavez, R.: Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat: Clearance and micropuncture studies. *J. Clin. Invest.* 51: 1405, 1972.
146. Blumgart, H.L., Gargill, S.L., Gilligan, D.R.: Studies on the velocity of blood flow: The circulation in myxedema with a comparison of the velocity of blood flow in myxedema and thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.* 9: 91, 1931.
147. Ellis, L.B., Nebane, J.G., Maresh, G.: The effects of myxedema on the cardiovascular system. *Am. Heart, J.* 43: 341, 1952.
148. Holmes, E.W., Jr., DiScala, V.A.: Studies on the natriuretic response to a saline infusion in the hypothyroid rat. *J. Clin. Invest.* 49: 1124, 1970.
149. Holmes, E.W., Jr., DiScala, V.A.: Oxygen consumption, glycolysis and sodium reabsorption in the hypothyroid rat kidney. *Am. J. Physiol.* 221: 839, 1971.
150. Vaamonde, C.A., Oster, J.R., Lohavichan: Renal response to sodium restriction in myxedema. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 146: 936, 1974.
151. Vaamonde, C.A., Sebastianelli, M. J., Vaamonde, L.S.: Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 451, 1975.

152. Oster, J.R., Michael, U.F., Perez, G.O.: Impaired renal concentrating ability in hypothyroid man. *Nephron* 17: 282, 1976.
153. Stoffer, S.S., Jiang, N., Gorman, C.A.: Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 587, 1973.
154. Coulumbo, P., Dussault, J.H., Letarte, J.: Catecholamines metabolism in thyroid disease: Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 125, 1976.
155. Christensen, N.J.: Increased levels of plasma noradrenaline in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 359, 1973.
156. Hauger-Klevene, J.H., Brown, H., Zavaleta, H.: Plasma renin activity in hyper and hypothyroidism effect of adrenergic blocking agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34: 625, 1972.
157. Kohno, M., Takaori, K., Matsura, T., Murakawa, K., Kanayama, Y., Takeda, T.: Atrial natriuretic polypeptide in atria and plasma in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 134: 178, 1986.
158. Zimmerman, R.S., Gharib, H., Zimmerman, D., Heublein, D., Burnet, J.C.: Atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64: 353, 1987.
159. Landenson, P.W., Langevin, H., Michener, M.: Plasma atriopeptin concentrations in hyperthyroidism euthyroidism and hypothyroidism: Studies in man and rat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65: 1172, 1987.
160. Maack, T., Marion, D.N., Camargo, M.J.F.: Effect of auriculins (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and renin aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.* 77: 1069, 1984.
161. Paniagua, S.R., Santos, O., Muñoz, R., Luengas, J., and Frenk, S.: Renal function in protein energy malnutrition. *Pediatr. Res.* 14: 1260, 1980.
162. Alleyne, G.A. O.: The effect of severe protein caloric malnutrition on the renal function of jamaican children. *Pediatrics* 39: 400, 1967.
163. Gordillo, G., Soto, R.A., Metcalf, J.: Intracellular composition and homeostasis mechanism in severe chronic infantile malnutrition III renal adjustment. *Pediatrics* 20: 303, 1957.
164. Klahr, S., Tripathy, K.: Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch. Int. Med.* 118: 322, 1966.
165. Zechwer, I.T.: Compensatory growth of the kidney after unilateral nephrectomy in thyroidectomized rats. *Am. J. Physiol.* 145: 681, 1946.
166. Bentley, A.C., Madsen, K.M., Davis, R.G., Tisher, C.C.: Response of the medullary thick ascending limb to hypothyroidism in the rat. *Am. J. Pathol.* 120: 215, 1985.
167. Cassano, C., Fabbrini, A., Andres, G.A.: Functional light and electron microscopic studies of the kidney in myxedema. *Eur. Rev. Endocrinol.* 1: 1, 1964.
168. Salomon, M., DiScala, I., Grishman, E.: Renal lesions in hypothyroid: A study based on kidney biopsies. *Metabolism* 16: 846, 1967.
169. Dayal, R.S., Luthra, U.K., Daira, K.: Renal biopsy un malnourished children. *Indian Pediatr.* 7: 596, 1970.
170. Gillium, D.M., Falk, S.A., Hammond, W.S., Conger, J.D.: Glomerular dynamics in the hypothyroid rat and the role of renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol.* 253: F710, 1987.
171. Jamal, Z., and Saggerson, D.: Enzymes involved in adenosine metabolism in rats with and brown adipocytes. *Biochem. J.* 245: 881, 1987.

172. McCroy, D.E., Bhattachary, A.S., Olson, B.A., Levier, D.G., Arend L.J., and Spielman, W.S.: The renal adenosine system: structure, function and regulation. *Semin. in Nephrol.* 13: 31, 1993.
173. Biber, T.U.L., Mylle, M., Baines, A.D., Gottschalk, C.W., Oliver, J. R., and Mac Dowell, W.S.: A study by micropuncture and microdissection of acute renal damage in rats. *Am. J. Med.* 44: 664, 1968.
174. Euan, A.P., and Dail, W.G., Jr.: The effect of sodium dichromate on the proximal tubule of the rat kidney. Fine structural damage and lysozymuria. *Lab. Invest.* 30: 704, 1974.
175. Saferstein, R., Zelent, A.Z., Price, P.M.: Reduced renal prepro epidermal growth factor mRNA and decreased EGF excretion in ARF. *Kidney Int.* 36: 810, 1989.
176. Saferstein, R., Price, P.M., Saggi, S.J., Harris, R.C.: Changes in gene expression after temporary renal ischemia. *Kidney Int.* 37: 1515, 1990.
177. DeGroot, W.J., Leonard, J.J.: Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am. Heart J.* 79: 265, 1970.
178. Skelton, C.L., Sonneblick, E.F.: Hyperthyroidism: Cardiovascular System. In: Werner S.C. Ingbar S.H. (Eds). *The Thyroid* (4th) Ed. New York, Harper and Row. 1978.
179. Lansberg, L., Axeirod, J.: Influence of pituitary, thyroid and adrenal hormones on norepinephrine turnover and metabolism in the rat heart. *Cir. Res.* 22: 559, 1968.
180. Ogiwara, T., Yamamoto, T., Miyai, K.: Plasma renin activity and aldosterone concentrations of patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrinol. Jpn* 20: 433, 1973.
181. Moore, P.K., Hoult, J.R.: Experimental hyperthyroidism in rats suppresses in vitro prostaglandin metabolism in lungs and kidney. *Prostaglandins* 16: 335, 1978.
182. Katz, A.I.: Renal Na-K ATPase. Its role in tubular sodium and potassium transport. *Am. J. Physiol.* 242: F207, 1982.
183. Doucet, A.: Function and control of Na-K ATPase in single nephron segment of mammalian kidney. *Kidney Int.* 34: 749, 1988.
184. Sonjen, D., Ismail-Beigi, F., Edelman, I.S.: Nuclear binding of T3 and effects on QO2 Na-K ATPase and GPDH in liver and kidney. *Am. J. Physiol.* 240: E146, 1981.
185. Cronin, R.E., Brown, D.M., and Simonsen, R.: Protection by thyroxine in nephrotoxic acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 251 (Renal Fluid Electrolyte, Physiol 20) F408, 1986.
186. Cronin, R., and Newman, J.: Protective effect of thyroxine but not parathyroidectomy on gentamicin nephrotoxicity. *Am. J. Physiol.* 248 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 17) F332, 1985.
187. Cooney, E., and Mujais, S.K.: Renal Na-K ATPase in potassium dichromate-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* (Abstract). 27: 229, 1985.
188. Repollet, E. F., and Martinez Maldonado, M.: Vanadate (U) potentiates gentamicin (G) nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.* (Abstract). 27: 231, 1985.
189. Espinoza, R.E., Keller, M.E., Yusufi, A.N.K., and Dousa, T.P.: Effect of thyroxine administration on phosphate transport across renal cortical brush border membrane. *Am. J. Physiol* 246 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 15) F113, 1984.

190. Hoch, F.L.: Adenine nucleotide translocation in liver mitochondria of hypothyroid rats. Arch. Biochem. Biophys. 178: 535, 1977.
191. Barbior, B.M., Creagan, S., Ingbar, S.H., and Kipnes, R.S.: Stimulation of mitochondrial adenosine diphosphate uptake by thyroid hormones. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 170: 98, 1973.
192. Ruel, J.P., Coulombe, and Dussault, J.H.: Thyroid hormones, malnutrition and biochemical composition of developing rat lung. Am. J. Physiol. 242 (Endocrinol. Met.5) E378, 1982.
193. Ballard, P.L., Havey, M.L., and Gonzalez, L.K.: Thyroid hormone stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung. J. Clin. Invest. 74: 898, 1984.
- 193a. Negi, A.L., Alvarez, C., Fernandez, M.C., Kane, L., Speziale, N.S., and Arrizurieta, E.: Accelerated recovery from toxic acute renal failure with thyroxin: Stimulation of renal phospholipid biosynthesis. Ren-Fail 16 (1) 19, 1994.
194. Kaloyanides, G.J., Wang, M., Gouvea, W., Kelley, J., Alpert, H., and Vaamonde, C.A.: Altered phosphatidylinositol metabolism in diabetic rats confers resistance to gentamicin-induced acute renal failure. Kidney Int. 21: 219A, 1982.
195. Popotzer, M.M., Waid, H., Markovich, H., and Scherzer, P.: Streptozin-induced acute tubular necrosis in rats: Possible role of enhanced renal Na-K ATPase. Kidney Int. (Abstract) 29: 308, 1986.
196. Segal, J., and Ingbar, S.H.: Stimulation of triiodothyronine of the in vitro uptake of sugar by rats thymocytes. J. Clin. Invest. 63: 507, 1979.
197. Segal, J., Ingbar, S.H.: Stimulation of 2 deoxy-D glucosa uptake in rat thymocytes in vitro by physiological concentrations of triiodothyronine insulin of epinephrine. Endocrinology 107: 1354, 1980.
198. Segal, J., and Ingbar, S.H.: In vivo stimulation of sugar uptake in rat thymocytes an extranuclear action of 3,5,3-triiodothyronine. J. Clin. Invest. 76: 1575, 1985.
199. Adamson, L.F., and Ingbar, S.H.: Selective alteration by triiodothyronine of amino-acid transport in embryonic bone. Endocrinology 81: 1362, 1967.
200. Haber, R.S., and Loeb, J.N.: Stimulation of potassium efflux in rat liver by a low dose of thyroid hormones: Evidence for enhanced cation permeability in the absence of Na-K ATPase. Endocrinology 118: 207, 1986.
201. Muller, M.J., and Setz, H.J.: Pleiotypic action of thyroid hormones at the target cell level. Bioch. Pharmacol. 33: 1379, 1984.
202. Oppenheimer, J.H.: Thyroid hormone action at the nuclear level. Ann. Int. Med. 162: 374, 1985.
203. Johnson, L.B., Sanchez, I.O., Cieslinski, D.A., and Humes, H.D.: Cellular ad molecular mechanisms of thyroid hormone enhancement of renal function recovery in acute renal failure. Proc. Am. Soc. Nephrol. (Abstract) 22: 297A, 1989.
204. Humes, H.D., Cieslinski, D.A., Johnson, L.B., and Sanchez, I.O.: Triiodothyronine enhances renal tubule cell replication by stimulating EGF receptor gene expression. Am. J. Physiol. 262 (Renal Fluid Electrolyte Physiol) F540, 1992.
205. Kaptein, E.M., Levitan, D., Feinstein, E.I., Nicoloff, J.T., and Massry, S.G.: Alterations of thyroid hormone indices in acute renal failure and in acute critical illness with and without acute renal failure. Am. J. Nephrol. 1: 138, 1981.
206. Chopra, I.J., Hershman, M., Partridge, W.M., and Nicoloff, J.T. Thyroid function in nonthyroidal illness. Ann. Int. Med. 98: 946, 1983.

207. Wartofsky, L., and Burman, K.D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocrinol. Rev.* 3: 164, 1982.
208. Hronek, I., Hronkova, B., Davenport, A., and Mackenzie, J. C.: Thyroid hormone levels in acute renal failure. *Ren. Fail.* 15: 47, 1993.
209. Bogicević, M., Lilić, S., Djordjević V., Ivić, M., Koracević, D., and Stesanović, B.: Thyroid hormone profiles in experimental acute renal failure. *Ren. Fail.* 15: 173, 1993.
210. Seiken, G., Grillo, F.G., Schaudies R.P., and Johnson, J.P.: Modulation of renal EGF in dichromate-induced acute renal failure treated with thyroid hormone. *Kidney Int.* 45: 1622, 1994.