

NEFROTOXICIDAD. AGENTES Y SUSTANCIAS NEFROTÓXICAS – 2º TRIMESTRE. 1995

AUTORES:

*Francisco Lardies Poza y David Cisterne Ballesta
H. Universitario General Trias i Pujol. Badalona. 1.995*

PALABRAS CLAVE:

*NEFROTOXICIDAD
ENFERMERÍA
COMPLICACIONES*

La incidencia de las nefropatías causadas por sustancias tóxicas ronda el 10% de las Insuficiencias Renales Crónicas, y el 20% de las Agudas.

Se puede definir la nefropatía tóxica como una alteración de la estructura y/o función renal causada por sustancia o sustancias exógenas o endógenas.

El riñón es un órgano muy sensible a las sustancias tóxicas dada su gran vascularización y su propia función como depurador de sustancias.

Ambos riñones reciben, aproximadamente, del 20% al 25% del gasto cardíaco, lo que representa un importante volumen de flujo plasmático renal.

Existen diferentes mecanismos por los cuales las sustancias tóxicas pueden causar lesiones en la función renal. Hay sustancias que afectan directamente a la célula (citotoxicidad) alterando su permeabilidad (mercurio), inhibiendo procesos enzimáticos (cadmio), o interfiriendo en la síntesis proteica (tetracloruro de carbono) También puede verse alterada la actividad de las bombas de transporte.

Otras sustancias tributarias de nefrotoxicidad interfieren en la perfusión renal disminuyendo o el flujo plasmático renal originando una lesión por isquemia (AINES)

Existen lesiones renales de componente obstructivo que aumentan la presión intratubular y disminuyen el filtrado glomerular (glicoles) Tubulopatía causada por hipermioglobulinemia, rabdomiolisis o síndrome de aplastamiento (drogas de abuso y pesticidas), y/o hiperglobulinemia que son pigmentos tubulotóxicos.

Algunos fármacos y agentes químicos están relacionados con nefropatías mediadas inmunológicamente con depósitos inmunoforéticos y respuesta de macrófagos. Son poco frecuentes y requieren de una predisposición del sujeto (hipersensibilidad)

CUADROS PATOLÓGICOS

Las patologías renales causadas por sustancias nefrotóxicas más habituales son:

- Insuficiencia Renal Aguda (IRA)
- Insuficiencia Renal Crónica (IRC)
- Síndrome Nefrótico (SN)
- Refritis (NFT)

Una intoxicación aguda causada por una sustancia marcadamente nefrotóxica puede originar una IRA por Necrosis Tubular (NT) La gravedad de este cuadro y su pronóstico dependerán de la dosis, el tiempo de exposición y el grado de agresividad de la sustancia.

El depósito crónico de algunos metales pesados produce lesiones tubulointersticiales (fibrosis intersticial y atrofia tubular) Las lesiones celulares son irreversibles. El metal más característico de esta IRC es el plomo.

En el SN las sustancias tóxicas lesionan la membrana basal glomerular permitiendo el paso de proteínas que serán evacuadas con la orina (>3,5 g/24 horas) Frecuentemente se acompaña de hipoalbuminemia.

En la NFT queda lesionado el intersticio renal cursando generalmente con hematuria, oliguria, disuria...

VÍAS DE ENTRADA

Las sustancias tóxicas pueden penetrar de diferentes formas en general y específicas en particular. La sustancia, o su presentación, puede estar en forma sólida, líquida o gaseosa. En función de su estado penetrará por la vía más directa (digestiva, respiratoria, cutáneo-mucosa y parenteral) En ocasiones, y mediante la presencia de factores diversos, se modifica el estado de las sustancias variando la vía de absorción. El mercurio, por ejemplo, vaporiza fácilmente potenciándose su toxicidad.

La vía de entrada más habitual es la digestiva, relacionada con sucesos accidentales, de autólisis o intoxicaciones criminales. La vía respiratoria y la vía cutáneo-mucosa está más relacionada con la actividad laboral, y la vía parenteral se concreta a las intoxicaciones medicamentosas y a la drogodependencia.

Los tóxicos, o las sustancias tóxicas, se pueden encontrar en diversos medios, de forma pura o mezclados, relacionados con los procesos industriales, actividades laborales, domésticas, recreativas, gastronómicas y también sociales.

Es importante destacar los accidentes tóxicos en la infancia y en la vejez pues en estas edades extremas de la vida la agresión tóxica es peor soportada y se eleva notoriamente la mortalidad. En los ancianos la función renal puede estar deteriorada por el proceso de la vejez. En los niños juega un papel muy importante el peso.

CLASIFICACIONES DE LOS AGENTES Y SUSTANCIAS

1. Sustancias Químicas

1.1. Orgánicas

Etilenglicol. Es un alcohol alifático que está presente en los líquidos anticongelantes de los radiadores de los automóviles. Al metabolizarse se forman cristales de oxalato cálcico que obstruyen la filtración renal. Puede ser ingerido con fines suicidas o en el síndrome de abstinencia alcohólica.

Tricloroetileno. Hidrocarburo alifático clorado. Sustituye al tetracloruro de carbono en su función de disolvente y agente de limpieza en la industria metalúrgica, tintorerías, imprentas, y pinturas. También está considerado como “droga euforizante” cuando se inhalan sus vapores.

Tetracloruro de carbono. Utilizado como disolvente de pinturas, ceras y lacas. Muy tóxico y volátil. También se emplea en los extintores de incendios. Sus efectos se potencian si se consume alcohol. Otros disolventes orgánicos (tolueno, xileno, estireno) si bien no presentan una IR instaurada, si producen alteraciones renales que se manifiestan por hiperalbuminuria y aumento de B-glucuronidas y lisozima en orina.

Paraquat. Es un pesticida desfoliante muy tóxico. Su ingestión oral es fatal. Su uso agrícola está controlado. El órgano diana de este herbicida es el pulmón (fibrosis), pero en la segunda fase de la intoxicación produce una IRA.

Derivados del ácido fenoxiacético. Pesticidas orgánicos clorados cuya intoxicación puede causar una IRA. Provocan convulsiones violentas con fasciculaciones musculares que liberan mioglobina y ocasionan lesión en los túbulos.

1.2. Inorgánicas

1.2.1. Metales

Plomo. Es el metal nefrotóxico más característico. Está presente en numerosos procesos industriales y en el ambiente. A pesar de ser un elemento extraño al organismo todos tenemos niveles de plomo acumulado. La exposición prolongada al plomo (exposición laboral) puede ocasionar una IRC por afectar directamente a las células tubulares de forma irreversible.

Cadmio. Es un metal que como tóxico se acumula una tercera parte en el riñón. Afecta al túbulo proximal causando IRC. La intoxicación aguda de cadmio causa IRA (soldaduras con oxiacetileno)

Mercurio. Se concreta en el túbulo proximal. En una intoxicación aguda puede ocasionar IRA por NT aguda. La intoxicación por mercurio suele ser accidental o por autólisis. En la intoxicación crónica está asociado el síndrome nefrótico. La intoxicación crónica por mercurio se conoce como la enfermedad de Minamata.

Cromo. El cromo es eliminado por la orina. Una intoxicación aguda puede provocar una IRA. Otros metales nefrotóxicos son el uranio, la plata, el hierro, el talio, el antimonio y el oro.

1.2.2. No metales

Óxido de silicio. El óxido de silicio está directamente implicado en la silicosis (fibrosis pulmonar), pero también produce IRC por fibrosis del parénquima renal.

1.2.3. Pesticidas

Arsénico. Utilizado como pesticida en compuestos inorgánicos. Se presenta como vapor al transformarse el anhídrido en ácido elevando su toxicidad. Produce nefritis y anurias, uremia por deshidratación diarreica.

Estricnina. Utilizado como raticida. Suele ingerirse accidentalmente o con fines suicidas. Provoca una hiperexcitación medular espinal con contracciones que desgarran los músculos liberando mioglobina que ocasiona rabdomiolisis.

Clorato de K y Borato de Na. El clorato de K se encuentra en las cabezas de las cerillas. En dosis altas, los cloratos son metahemoglobinizantes y originan una IRA. El borato de Na y el clorato de K también se utilizan como herbicidas y fungicidas.

2. Sustancias Biológicas

2.1. Toxinas animales

Ofidios. En España no hay ofidios autóctonos con veneno directamente nefrotóxico. Sus toxinas son proteolíticas, hemotóxicas (víboras) o neurotóxicas (culebras)

Un fracaso renal causado por mordedura de serpiente estaría ligado a un shock anafiláctico con isquemia del parénquima renal.

En Estados Unidos existen especies de serpientes que poseen veneno directamente nefrotóxico. Algunos estudios destacan que del 5,5% al 44% de las mordeduras causan NT Aguda, glomerulonefritis, nefritis intersticial y vasculitis.

Entre los venenos más nefrotóxicos están el de la Serpiente Tigre, la víbora de Russell y la Rattle-Snake. La mordedura de la víbora de Russell provoca fracaso renal en el 60%-70% de los casos.

Arácnidos. En España sólo hay una araña cuya mordedura puede provocar un cuadro de IR: la *Loxosceles Rufereus*, araña marrón o de los rincones. Vive más activa en verano y su veneno es necrótico y hemolítico. Se han descrito casos de fracaso renal. (Fig. 1)



2.2. Tóxicos vegetales

Los tóxicos de los vegetales se hallan en sus principios activos, que pueden ser alcaloides, glucósidos, fitotoxinas o toxoalbúminas y oxalatos. La toxicidad puede estar generada por la misma planta o por la planta contaminada en procesos accidentales o ambientales.

Bien a través de la raíz, bien sobre los tejidos. En estos casos la toxicidad no es propia del vegetal.

El cuadro de toxicidad general y renal está en función de la dosis, el sujeto y diversos factores. La inoxicación es por vía digestiva siendo necesaria una cantidad importante de vegetal.

Las lesiones renales pueden ser glomerulares (toxoalbúminas), tubulares (alguno hongos) u obstructivas (cristales de oxalato cálcico)

2.2.1. Plantas

Daphne mezereum (Mezereon) Familia de las Tímeleáceas. Contiene dafnina, glucósido amargo con dehidrocumarina y mezereina (resina tóxica) Produce nefritis con hematuria y proteinuria. Tiene un sabor muy amargo que limita la posibilidad de ingerir grandes dosis.

Actaea spicata (Hierba de San Cristóbal) Familia de las Ranunculáceas. Contiene un glucósido que libera protoanemonina (muy irritante) Es de eliminación renal causando lesiones con hematuria y anuria.

Juniperus communis (Enebro común o real) Familia de las Cupresáceas. Sus bayas contienen un aceite con alfa-pineno y terpinol. Puede provocar disuria y hematuria. (Fig. 2)



Rhamnus frangula (Arraclán, Chopera) Familia de las Ramnáceas. Contiene glucofrangulina que por oxidación se transforma en frangoloemodina y d-glucosa. Entre otros problemas causa NFT.

Rhamnus catharticus (Cambronero, Espino Cerval) Familia de las Ramnáceas. Sus drupas contienen ramnoemodina, y se ha descrito nefrotoxicidad.

Ricinus communis (Ricino, Higuera infernal) Familia de las Euforbiáceas. Sus semillas contienen toxoalbúmina (ricino) Como dosis letal se describen 6 semillas. Produce IRA por lesiones tubulares. (Fig. 3)



2.2.2. Hongos

Amanita Phalloides. La ingestión de este hongo produce, sobretodo, un estado de coma hepatotóxico con necrosis de las células hepáticas. También se presenta una IRA por efecto nefrotóxico. (Fig. 4)



3. Drogas de abuso

Haremos mención a dos alcaloides vegetales pero con entidad tóxica propia y con una elevada incidencia social.

3.1. Heroína

Puede presentarse un fracaso renal agudo por sobredosis de heroína secundario a rabdomiolisis o síndrome de aplastamiento no traumático. Por efecto de la sobredosis se produce un estado de coma que deja al paciente caído e inmóvil durante un cierto tiempo. La presión que ejerce el peso de su propio cuerpo sobre el músculo produce necrosis de las células musculares, liberándose mioglobina que acaba cesando el filtrado renal.

La adicción prolongada a la heroína causa alteraciones glomerulares que se manifiesta en forma de síndrome nefrótico y que en ocasiones desemboca en una IRC relativamente rápida. El efecto nefrotóxico no está ligado directamente al alcaloide sino a las sustancias con que se adultera el producto antes de su consumo.

3.2. Cocaína

El proceso es idéntico al de la heroína. Toda sustancia capaz de provocar un coma de forma rápida puede causar una IRA rhabdomiolisis.

Hay descritos casos de sobredosis de cocaína mezclada con heroína (speed-ball), o administradas por separado pero en poco tiempo que han causado rhabdomiolisis.

4. Virus y protozoos

4.1. Hantavirus

Virus perteneciente a la familia de los Bunya viridae. El reservorio de los humanos son los roedores. En Escandinavia es endémico. También se ha detectado en el oeste de Europa, Balcanes y al oeste de la antigua URSS. Se han descrito algunos casos en Bélgica y norte de Francia.

Causa fracaso renal aproximadamente al 10% de los afectados por el virus obligando a dializarse. Provoca lesiones intersticiales con edema e infiltraciones mononucleares conspicuas y ocasionalmente hemorragias intersticiales medulares.

4.2. Plasmodium Malarie y Plasmodium Falciparun

Son dos protozoos causantes de la malaria, parasitosis muy grave y endémica en zonas tropicales.

El síndrome nefrótico en la malaria está asociado al P. Malarie (malaria cuartana)

El fracaso renal agudo está asociado al P. Falciparun. Es una de las peores complicaciones de la malaria y se presenta cuando existe una masiva infestación de plasmodio produciendo hemólisis.

El cuadro agudo guarda relación con la intensidad de la parasitemia, la hemólisis y la hemoglobinuria resultante (malaria de orina negra) También está implicada la disminución de la volemia con un menor flujo plasmático renal.

La IRC es el resultado de las alteraciones intersticiales de origen inmunológico que producen fibrosis de las células.

5. Sustancias farmacológicas

Los fármacos pueden ocasionar problemas renales en sujetos con un filtrado normal y suelen afectar muy especialmente a pacientes con IR no terminal.

La nefrotoxicidad puede estar originada por diversos mecanismos:

- Reducción y/o redistribución del flujo plasmático renal.
- Alteración en la membrana del glomérulo y/o túbulo, de orden inmunológico.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Acumulación selectiva en el riñón.

5.1. Antimicrobianos

Aminoglucósidos. Presentan una incidencia del orden del 10-15% de los casos de IRA originadas por la administración de antimicrobianos. Afectan a la célula tubular proximal. Asociados con furosemida aumenta su nefrotoxicidad.

Cefalosporinas. La cefaloridina es una sustancia altamente nefrotóxica. Su eliminación renal sigue la vía de secreción del túbulo proximal.

Vancomicina. Fármaco nefrotóxico por excelencia. Asociado a aminoglucósidos aumenta su riesgo de lesión renal. Se administra en pacientes con IRC terminal.

Tetraciclinas. Las tetraciclinas caducadas producen acidosis en el túbulo proximal.

Carbamatos. Imipimem. Es un Beta-lactámico, puede originar cuadros de oliguria, anuria, poliuria, pero raramente IR.

Anfotericina B. Fungicida. Puede producir IRA en el 80% de los pacientes que han recibido dosis > 5 g., por acumulación. La descamación del túbulo por necrosis puede, incluso, contribuir por obstrucción. Un sedimento anormal y una discreta proteinuria pueden ser evidencia de nefrotoxicidad.

Polimixina B. Fármaco de uso restringido debido a su alta nefrotoxicidad. De sus efectos indeseables, el 100% son IRA. En ocasiones el cuadro no se ha recuperado instaurándose una IRC.

Rifampicina. Antituberculoso. Su administración puede desarrollar reacciones sistémicas de complejos Ag-a circulantes y han podido causar fracaso renal agudo. A pesar de que los casos son infrecuentes, su administración debe estar limitada durante un cierto tiempo.

Viomicina y Capreomicina. Antituberculosos. Deben ser administrados con monitorización de proteinuria y sedimento urinario durante las primeras semanas de tratamiento dada su potencial nefrotoxicidad.

Sulfonamidas. La nefrotoxicidad de las sulfonas está relacionada con la precipitación de la sustancia en el túbulo.

Pentamidina. En un principio utilizado como antiparasitario. Es un antibiótico de elección frente al *Neumocystis Carinii* pulmonar en el SIDA. En el 25% de los pacientes sometidos a tratamiento con pentamidina se ha observado un aumento del BUN o de la creatinina sérica. Los cuadros de fracaso renal agudo han sido descritos con la concurrencia de aminoglucósidos.

5.2. Antineoplásicos

Cisplatino. Es el agente quimioterápico más asociado al fracaso renal dado que se acumula en el túbulo. La terapia con cisplatino debe estar asociada con una hidratación importante para reducir la incidencia de nefrotoxicidad.

Ciclofosfamida. Esta sustancia está considerada como más nefrotóxica que el cisplatino. Los efectos tóxicos suelen aparecer a las 12 horas de su administración. En la orina aparecen metabolitos tóxicos.

Methotrexate. Dosis de $>$ a 200 mg/m^2 de superficie corporal pueden estar asociadas a nefrotoxicidad por precipitación de cristales que obstruyen la nefrona. Alternativamente se evidencia toxicidad tubular directa disminuyendo el ratio de filtración glomerular por la posible constricción de las arteriolas aferentes.

5-Fluorouracil. La asociación de este antimetabolito con mitomicina causa nefrotoxicidad. Se pueden describir dos cuadros clínicos: a) Síndrome hemolítico-urémico con trombocitopenia de IRA. b) Cronificación lenta y progresiva del primer cuadro sin estar asociado el síndrome hemolítico.

5.3. AINES

La complicación renal más seria relacionada con los AINES es la disminución del filtrado glomerular que puede aparecer días o semanas después de iniciado el tratamiento. Esta disminución está relacionada con la dosis de AINES administrada, capaz de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas. El resultado es una disminución o redistribución del flujo plasmático renal capaz, a su vez, de causar una lesión por isquemia.

Familias de AINES

- Salicilatos, ácidos y ésteres (A.A.S.)
- Fenil-acéticos y derivados (Sulindac, Diclofenaco)
- Propiónicos y derivados (Naproxeno)
- Fenámicos, ácidos arilacéticos.
- Pirazolonas.
- Oxicames (piroxicam)
- Indoles (indometacina)

Patologías causadas por los AINES

- IRA de origen hemodinámico (reversible)
- NFT intersticial con o sin SN.
- Necrosis de las papilas renales.
- IRA (irreversible)

5.4. Analgésicos

La nefropatía por analgésicos se puede manifestar en forma de necrosis de las papilas renales, nefritis intersticial crónica (100% de los casos), ateromatosis y estenosis de la arteria renal.

Suele producirse por el prolongado y excesivo abuso del consumo de analgésicos, combinaciones de estos, conteniendo A.A.S., o fenazona con fenacetina o paracetamol, cafeína o fosfato de codeína.

La nefropatía por analgésicos puede cursar asintóticamente y suele ser detectada durante un control médico rutinario (HTA, creatinina sérica elevada,...) El 95% de los casos

detectados presentan una disminución del ratio de filtración glomerular, estando el 14% en situación de IR terminal. El 75% de los pacientes presentan HTA.

El carcinoma uroepitelial de las pelvis renal y del tracto urinario es una seria complicación en más del 8% de los pacientes con nefropatía por analgésicos.

Los analgésicos más habitualmente consumidos en nuestro medio son: A.A.S., paracetamol, fenacetina, dipironas, diferentes combinados y sinergismos con codeína.

5.5. Contrastes radiológicos

La capacidad nefrotóxica de los contrastes radiológicos es bien conocida y podría definirse como un agudo deterioro de la función renal por exposición a estos agentes administrados por vía oral o por vía parenteral.

Se han estado utilizando contrastes iónicos compuestos de Na, meglunina, Ca, Mg, y de una elevada osmolaridad (o60-2170 mos/l.).

El efecto tóxico de los contrastes es debido a su actividad iónica y a la hiperosmolaridad. Tienen una vida media de 30-60 minutos y se eliminan por filtración glomerular. Pueden producir diversos efectos en el riñón: isquemia del parénquima, lesión glomerular, agresión tubular, obstrucción tubular y NFT intersticial aguda.

Existen factores de riesgo asociados a patologías concretas como la IR crónica no terminal, la diabetes y las vasculopatías.

Actualmente se suelen utilizar contrastes con menor capacidad de lesionar al riñón y que presentan menor incidencia de anafilaxia (Iopamidol)

5.6. Inmunosupresores

Ciclosporina A. Fármaco inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos, entre ellos el de riñón. Su toxicidad se presenta de dos formas, aguda y crónica.

La forma aguda afecta al endotelio vascular creando vasoconstricción, especialmente arteriolar, e induciendo isquemia.

La forma crónica presenta una fibrosis intersticial.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones medicamentosas que potencian el efecto nefrotóxico o aumentan la concentración en plasma de sustancias nefrotóxicas.

Aminoglucósidos con:

Cefaloridina, cefalotina, polimixina, ciclosporina, anfotericina B y citotóxicos. Aumento de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos.

Ciclosporina A con:

AINES, eritromicina, contrimoxazol y trimetoprim. Aumento de la concentración plasmática de ciclosporina A.

Probenecid:

Modifica la eliminación renal de algunos fármacos que pudiendo ser nefrotóxicos tendrán un aumento de su vida media.

CONCLUSIÓN

El interés de esta modesta recopilación no es otro que la descripción de aquellas sustancias y agentes que desde diversas formas, ámbitos y aspectos son capaces de producir daño renal en diferente grado.

Si bien alguna de estas sustancias y agentes pueden resultar anecdóticos, cabe destacar que están presentes en la misma naturaleza de forma espontánea o provocada (vegetales, procesos industriales), también como resultado indeseado de actividades positivas para la salud (fármacos), y que en ocasiones están presentes en el ámbito laboral.

Es obligado hacer una referencia al ámbito doméstico ya que están al alcance de la mano muchos productos con capacidad de lesionar al riñón.

En estudios epidemiológicos sobre accidentes toxicológicos en general efectuados en un importante hospital de Barcelona en el año 1990, la estadística sobre intencionalidad reflejan un 25% de casos como suicidio, 2% laborales, 14% domésticos, 6% diversos y 51% sobredosis por fármacos y heroína.

En los casos de intoxicaciones industriales un 10% es metanol, 10% etilenglicol, 30% disolventes (Hidrocarburos, Pb, As) y el 50% sosa.

“Tan sólo la dosis decide que algo no sea veneno”

Paracelso. 1493-1541
Médico y alquimista suizo

BIBLIOGRAFÍA

- Diccionario de fármacos. M. García Grau. 2ª Edición. Ed. JIMS.
- Farmacología clínica. Serie Manuales de Enfermería. C. Mota Rodríguez, E. Puche Cañas. Ed. MASSON-SALVAT.
- Medicina del Trabajo. J.A. Martí Mercadal, H. Desoille. 2ª Edición. Ed. MASSON.
- Nefropatías tóxicas. Documentos técnicos del I.N.S.H.T. F. Marqués Marqués C.N.C.T. Barcelona.
- Toxicología médica. J. Mateu Sancho. Ed. DOYMA.
- Primer Curs de Medicina del treball per ATS/DUI. Toxicología general. Prof. M. Gené. Escola Professional de Medicina del Treball. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona Curs 1993-94.
- Textbook of Nephrology. Shaul G. Massry, Richard J. Glassock. 2ª Edición, Vol. I. Ed. Williams & Wilkins.
- INTERCON 93. Varios autores Editores Médicos S.A.
- Los martes nefrológicos de Can Ruti. Vol. 4 A. Caralps et al. Ed. JIMS.
- Medicina Interna. Farreras-Rozman. 11ª Edición. Vol. II. Ed. DOYMA.
- Handbook of Poisoning. Robert H. Dreisbach. 10ª Edición. Lange Medical Publications.
- Tratado de Nefrología. M. Martínez Maldonado, J.L. Rodicio, J. Herrera Acosta. 2ª Edición Ed. Norma.
- Plantas venenosas. Frantisek Stary. Ed. Susaeta. Versión española de F. Ruíz Alonso.
- 2º Curs de Medicina del Treball per ATS/DUI. Introducció a l'anàlisi toxicològic. Prof. M. Torra Escola Professional de Medicina del Treball. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Curs 1994-95.

