

## Nefropatías yatrogénicas. I.

A. Martínez Castelao \*

La patología renal causada por yatrogenia puede ser agrupada dentro de seis apartados (6): 1) Fracaso renal agudo (FRA), 2) insuficiencia renal crónica (IRC), 3) proteinuria o síndrome nefrótico (SN), 4) trastornos hidroelectrolíticos, 5) trastornos del equilibrio ácido-base y 6) síndrome urémico, si entendemos por tal la situación de un paciente con función renal reducida, pero estable.

Todos estos síndromes pueden ser producidos por drogas, agentes físicos o ambientales, y otros factores de uso terapéutico y, por tanto, de la práctica médica diaria. De ahí, el gran interés que despierta esta patología dado que, al menos teóricamente, es previsible.

En un Hospital general, más del 30 % de FRA son causados por yatrogenia. Por otra parte, la IRC secundaria, por ejemplo, al abuso de analgésicos es una causa creciente de entrada de enfermos en programa de Diálisis periódica-Transplante renal, en países como EE. UU., Australia, Inglaterra o los países escandinavos.

En la presente revisión, vamos a considerar el fracaso renal agudo de origen yatrogénico, dejando los restantes grupos sindrómicos para un segundo artículo.

### FRACASO RENAL AGUDO: NEFROPATÍAS AGUDAS MEDICAMENTOSAS

El síndrome de FRA se caracteriza por el brusco deterioro de la función renal, con disminución de la diuresis —pudiendo ser o no oligoanúrico—, con elevación de la urea y la creatinina plasmáticas (11).

Dividiremos el síndrome en cinco subgrupos, según el lugar y mecanismo de acción del agente nefrotóxico. La afectación renal tendrá lugar a

través de un toxicidad directa o bien por un mecanismo inmunológico.

#### 1) Toxicidad tubular directa (necrosis tubular aguda)

Se produce una lesión estructural y funcional de los túbulos contorneados proximales, cursando con disminución del filtrado glomerular, incapacidad para concentrar la orina (hipo-osmolaridad urinaria) y pérdida de la reabsorción tubular de sodio. A continuación, analizaremos los distintos agentes etiológicos. (v. el cuadro I).

##### A) ANTIBIÓTICOS:

Desde el punto de vista de su potencial tóxico, podemos hablar de antibióticos fuerte o débilmente nefrotóxicos, y no nefrotóxicos (28) (v. el cuadro II).

##### — NEOMICINA:

Es un aminoglicósido cuya toxicidad se limita al uso parenteral, y proporcionalmente a la dosis administrada (24), produciendo desde hinchazón de las células epiteliales, con aparición de vacuolas citoplasmáticas y mitosis de los núcleos, hasta necrosis tubular afectando a túbulos contorneados proximales y distales.

##### — BACITRACINA:

Proteinuria y cilindruria aparecen casi constantemente con dosis intramuscular de 400 U/kg/día durante 4 días, en un estudio de Miller y cols. (38) sobre 148 enfermos. El FRA por este antibiótico no es frecuente, y menos hoy día por la limitación de su uso terapéutico.

##### — ANFOTERICINA B:

Es un antifúngico potente, del grupo de los polienos. Numerosas observaciones de autores diversos han evidenciado nefrotoxicidad precoz, a los 2 a 4 días de tratamiento y a dosis variables,

\* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria de la S.S. «Príncipes de España». Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

## CUADRO I

### Nefropatías túbulo-intersticiales agudas medicamentosas

#### 1.- FARMACOS QUE PROVOCAN AFECTACION TOXICA:

- a) Antibióticos: Aminoglucósidos (Neomicina. Gentamicina. Tobramicina. amikacina).  
Polimixinas (Poli-B, Colimicina)  
Cefaloridina  
Anfotericina B)  
Ciclinas
- b) Anestésicos: Metoxiflurano
- c) Analgésicos: Fenacetina y derivados. Glafeninas
- d) Antiinflamatorios: Fenilbutazona, Indometacina
- e) Disolventes: Tetracloruro carbono. Tetracloroetileno. Glicoles.
- f) Metales: Sales mercurio. bismuto, oro, plata, antimonio, uranio, cobre. Arsénico.
- g) Otros: Alopurinol, sulfonamidas, monóxido carbono. Veneno serpiente. Intoxicación setas.  
Cresoles. Estreptoizotocina.

#### 2.- CONTRASTES IODADOS RADIOLOGICOS:

- Deshidratación. Diabetes. Mieloma
  - Insuficiencia hepática
  - Hiperuricemia
- Afectación tras colecistografía, urografía endovenosa, angiografía.

#### 3.- PRODUCTOS CON FUERTE CARGA OSMOTICA:

Sorbitol. Glucosa. Manitol. Dextrano.

#### 4.- FARMACOS QUE PRODUCEN REACCION INMUNOLOGICA:

Ver cuadro III

## CUADRO II

### Nefrotoxicidad de los antibióticos

1. NEFROTOXICIDAD DIRECTA	Nefrotoxicidad fuerte:	Neomicina Bacitracina Anfotericina B
	Nefrotoxicidad débil :	Polimixina B Colistina (metansulfonato) Genta, Tobra, Capreo, Kanamicina, Amikacina. Cefaloridina
	Ciclinas:	Tetraciclina inactivada (anhidro.4. epitetraciclina) Demetilclortetraciclina Tetraciclina y embarazo
2. NEFROTOXICIDAD POR MECANISMO INMUNOLOGICO:		Penicilina G. Ampicilina. Meticilina Oxacilina. Carbenicilina. Nafcilina Cefalotina. Cefalexina Rifampicina
3. NO NEFROTOXICIDAD		Estreptomina Cloranfenicol Spiramicina Oleandomicina Lincomicina Novobiocina

de 5,7 a 200 mg/kg/día (10). Hay una destrucción de lisosomas de las células epiteliales tubulares, engrosamiento de membranas basales tubulares (MBT), fibrosis del intersticio y frecuente calcificación, pudiendo llegar a nefrocalcinosis. La administración simultánea de manitol y alcalinos puede disminuir la nefrotoxicidad del antifúngico.

— Los *AMINOGLUCÓSIDOS* son antibióticos de uso cotidiano para las infecciones por Gramnegativos, por su amplio espectro y rápida acción bactericida.

— La *KANAMICINA* puede producir necrosis túbulointersticial aguda (NTIA) a dosis variables entre 7 y 59 mg/kg/día, por vía parenteral (29).

— La *ESTREPTOMICINA* no es nefrotóxica *per se*. Únicamente deberá tenerse en cuenta la corrección de la dosis con arreglo a la función renal, al igual que con otras drogas, por el peligro de acumulación en la insuficiencia renal.

— La *GENTAMICINA* es, junto con la *TOBRAMICINA*, uno de los antibióticos del grupo más usados en la actualidad (25). Atraviesan el riñón por filtración glomerular, encontrándose concentraciones del antibiótico en la cortical renal veinte veces superiores a las alcanzadas en el plasma, en las 24 a 48 horas iniciales de tratamiento. La eliminación urinaria es tardía, persistiendo al cabo de 3 o 4 días de suspender la administración del fármaco.

Se establece una insuficiencia renal gradual, con oligoanuria progresiva en pocos días. El acúmulo de aminósido en la célula tubular proximal tiene lugar a través de una captación endocitaria, concentrándose en los lisosomas y alterando la permeabilidad celular. La droga actúa como catión con afinidad por las membranas polianiónicas de fosfolípidos. Precediendo a los primeros signos tóxicos, se detecta un aumento en la eliminación urinaria de ciertas enzimas: N-acetil-B-glucosaminidasa, fosfatasa ácida, arilfosfatasa.

La afectación tubular es predominantemente proximal. Antes de la detección de estas lesiones, ya el microscopio electrónico (ME) evidencia vacuolas autofágicas o «cuerpos mieloides» en los lisosomas tubulares (27).

El aminoglicósido se elimina por diálisis, y la recuperación del FRA suele ser la regla. Se recomienda administrar dosis que conlleven una concentración no superior a 2 ng/ml en plasma, a partir de la cual se favorece la nefrotoxicidad.

Menos nefrotóxicos que la Gentamicina, aunque no desprovistos de potencial toxicidad, son la *TOBRAMICINA*, *AMIKACINA* o *NETILMICINA*.

La asociación de aminoglicósidos y cefalosporinas parece entrañar mayor riesgo de nefrotoxicidad (27, 39), hecho que no ha sido confirmado en la experimentación animal. La asociación Gentamicina-Furosemida puede aumentar el riesgo

de toxicidad renal (35), a través de una depleción del volumen extracelular, o por interacción directa. Otra asociación potencialmente tóxica es la de un aminoglicósido y un anestésico, tipo Metilfluorano (3).

— La *POLIMIXINAS A, B, C, y D* son polipéptidos muy similares entre sí. Solamente la Polimixina B se utiliza terapéuticamente —pues las restantes citadas son altamente nefrotóxicas—, y puede producir proteinuria y cilindruria en personas con función renal normal, y a dosis de 2,5 mg/kg/día, al cabo de 5 a 10 días de tratamiento. Beirne y cols. (5) describen el caso de un paciente con una infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*, tratado con varios antibióticos —entre ellos la Polimixina—, y que desarrolla una insuficiencia renal aguda de corta evolución. La biopsia renal mostraba lesiones de NTIA, recuperándose la función renal en 6 días.

— El *METANSULFONATO de COLISTINA* es un polipéptido identificado con la Polimixina E, bien tolerado cuando la función renal es normal, y a dosis no superiores a 4 millones U/día. Dosis de 8 a 15 millones U. pueden ocasionar FRA por NTIA (23), y precedido de manifestaciones digestivas —náuseas, vómitos— y neuropsíquicas —parestesias en las extremidades o en la región peribucal, hiporreflexia osteotendinosa y trastornos de conciencia.

— Las *CEFALOSPORINAS* tienen una estructura similar a la Penicilina, aunque resisten a la penicilinasas. Su núcleo estructural es el ác. 7-aminocefalosporánico, uniéndose al anillo B-lactámico el ác. alfa-aminoadípico, cisteína y valina.

La *CEFALORIDINA* es el más tóxico, a dosis iguales o superiores a 6 g/día y tras administración prolongada, superior a 2 semanas (9). En algunos casos, la presencia de erupción cutánea, eosinofilia y afectación renal hace pensar en un mecanismo patogénico inmunológico.

La Cefaloridina es un ácido orgánico débil, transportado activamente por las células tubulares, aunque no puede difundir libremente a través de la membrana epitelial tubular, quedando secuestrada en la célula y produciendo toxicidad por acúmulo.

— La *CEFALOTINA* y otras cefalosporinas de más reciente descubrimiento —*CEFAPIRINA*, *CEFACETRIL*, *CEFADRINA*, *CEFAMANDOL*, *CEFOXITINA*— son poco nefrotóxicas a dosis habituales. No obstante, en nuestro Servicio hemos constatado recientemente 2 casos de FRA por Cefamandol (datos no publicados).

— Las *CICLINAS* son excepcionalmente nefrotóxicas, fuera de algunas circunstancias especiales (28). Poseen efecto antianabólico, impidiendo la unión de aminoácidos para la síntesis proteica.

La *TETRACICLINA INACTIVADA* por el calor y la humedad sufre una degradación, produciendo algunos metabolitos, de los que la anhi-

dro-4-epitetraciclina puede provocar afectación tubular, similar al síndrome de Toni-Debré-Fanconi (15). La supresión precoz del antibiótico suele ir seguida de la desaparición del cuadro.

La *DEMETILCLORTETRACICLINA* produce una diabetes insípida nefrogénica (13), al inhibir el AMP-cíclico de la membrana tubular, impidiendo la acción de la hormona antidiurética (ADH). Por ello, se utiliza con fines terapéuticos en el síndrome de inadecuada secreción de ADH.

La *TETRACICLINA* puede ser nefrotóxica en el EMBARAZO (17, 28). En la década de los años 60, se publicaron numerosos casos de ictericia, hemorragias digestivas, coma e, incluso, muerte, comprobándose en muchos de ellos la existencia de afectación hepática —degeneración grasa del hígado—, necrosis tubular aguda e infiltración intersticial por células mononucleadas. No obstante, no pudo achacarse directamente a la tetraciclina la responsabilidad del FRA.

Podemos afirmar, por tanto, que los antibióticos ocupan un lugar importante entre las drogas nefrotóxicas por acción tubular directa. Todos los *POLIPEPTIDICOS* son nefrotóxicos: la Bacitracina más que la Polimixina B, Colimicina o Capreomicina. Entre los *AMINOGLICÓSIDOS*, la Estreptomina no es nefrotóxica, pero sí la Neomicina y, con menor intensidad, la Gentamicina, Tobramicina o Amikacina. De los *B-LACTÁMIDOS* —Penicilinas y Cefalosporinas—, la Cefalosporina es nefrotóxica a dosis elevadas. No se ha referido toxicidad por los *MACRÓLIDOS* —Eritro, Espira y Oleandomicina—. (V. el cuadro II.)

Todos los antibióticos nefrotóxicos se eliminan por el riñón, siendo excretados por filtración glomerular, secreción tubular o ambas. El mecanismo íntimo de la acción tóxica puede ser doble: a) *a través de la pared celular*, aumentando su permeabilidad o bloqueando la síntesis proteica necesaria para la formación de la membra-

na, al inhibir la polimerización de aminoácidos; b) *a través del protoplasma de bacteria*, interfiriendo y bloqueando reacciones enzimáticas, y actuando sobre los fosfolípidos de la membrana celular bacteriana. Es posible que los grupos aminados del antibiótico sean causantes de la toxicidad.

Estas modificaciones de la función celular se han evidenciado igualmente en las nefropatías experimentales por *DEXTRANO* y *MANITOL* (20).

## B) METALES PESADOS

— *MERCURIO*: la toxicidad por diuréticos mercuriales (30) ha ido desapareciendo en la medida en que lo ha hecho su uso terapéutico. Se describían dos tipos de afectación: síndrome nefrótico y nefropatía tubulointersticial aguda (30). En nuestro Servicio, una paciente de 29 años fue vista por presentar un FRA oligoanúrico tras el uso de unas tabletas vaginales de sublimado corrosivo, empleadas como abortivo (datos no publicados).

— Algunos casos de FRA por NTA han sido descritos en pacientes tratados con sales de *PLATINO* como agente quimioterápico antineoplásico (36).

## 2) Nefritis intersticial aguda (de origen inmunológico) (v. el Cuadro III)

De conocimiento reciente, las primeras descripciones se referían a pacientes tratados con Fenindionas o Sulfamidas. Posteriormente, han sido referidos más casos por nuevos fármacos. En el cuadro III citamos los agentes causales más frecuentes.

El síndrome clínico suele comenzar bruscamente con hematuria macroscópica y FRA oligúrico —puede conservarse la diuresis—. La evo-

CUADRO III  
Nefritis intersticial aguda por mecanismo inmunológico

1. Antibióticos:	Penicilina G. Meticilina. Ampicilina Oxacilina. Carbenicilina. Nafcilina Cefalotina. Cefalexina Rifampicina
2. Anticoagulantes:	Fenindiona
3. Otros antibacterianos:	Sulfamidas. Trimetoprim sulfametoxazol
.. Varios:	Glafenina Alopurinol Tiazidas. Furosemida Fenilbutazona. Fenazona Difenilhidantoína. Fenobarbital PAS. Sales oro y Bismuto Azatioprina

lución es generalmente favorable al suspender el agente causal, aunque algunos casos avanzan hacia la IRC.

En el cuadro IV citamos algunas características clínicas, biológicas e histológicas que, aunque inconstantes, pueden ayudar al diagnóstico diferencial con otras nefropatías por toxicidad directa.

— **METICILINA:**

La 2-6-dimetoxi-fenil-penicilina es un derivado semisintético del ác. 6-amino-penicilánico, resistente a la penicilinasasa.

Numerosas referencias de la literatura describen afectación renal por este fármaco, hasta en el 15 a 20 % de los enfermos tratados —casi siempre por una infección estafilocócica—. Las

#### CUADRO IV

##### Nefropatía intersticial aguda-medicamentosa

##### Argumentos que sugieren un mecanismo inmunológico

1. En escaso número de pacientes tratados.  
Ausencia de relación dosis-efecto (inconstante).
2. Reparación del síndrome tras nueva dosis del fármaco o de otro similar.
3. Manifestaciones extrarrenales asociadas: fiebre, erupción cutánea  
artralgias  
afectación hepática  
eosinofilia en sangre o/y orina
4. Trastornos inmunológicos:
  - a) de mediación humoral : - presencia anticuerpos circulantes antifármaco responsable.  
- presencia de crioglobulinemia o ICC  
- " de anticuerpos anti MBT  
- Elevación de IgE plasmática
  - b) de mediación celular: - TTL  
- MIF en presencia del fármaco  
- Test degranulación basófilos en presencia del fármaco
5. Lesiones histológicas:  
Presencia intersticial de: - eosinófilos  
- c. plasmáticas conteniendo IgE  
- granulomas de células epitelioideas

dosis usadas son las terapéuticas habituales. No existe relación dosis-efecto y el intervalo de aparición de clínica renal es variable, entre 2 y 45 días. Se presentan fiebre, eritema cutáneo morbiliforme, hematuria macroscópica. La proteinuria, en general, es moderada. A veces, hay leucocituria, eosinofilia —hasta en el 40 % de los casos—, y en ocasiones se detectan eosinófilos en la orina.

El examen histológico, además de lo ya referido, no suele revelar afectación glomerular ni vascular, aunque Ditlove y cols. (19) en una revisión de 72 pacientes, describen en 3 de ellos lesiones glomerulares —proliferación celular mesangial en 2, y vasculitis con glomerulitis necrotizante en 1—. El estudio mediante inmunofluorescencia (IF) ha detectado la presencia de depósitos del hapteno de la penicilina —el demetoxifenil-peniciloil, DPO—, y depósitos lineales de IgG en la membrana basal tubular (MBT) en 3 casos, depósitos lineales de C3 en 2 casos, y

de IgG y DPO en la pared de los capilares glomerulares (1 caso), así como de fibrinógeno en la MBT (1 caso). En algunos enfermos, se detectan anticuerpos circulantes anti-MBT.

La patogenia de la afectación se explica a través del DPO, que actuaría como hapteno, uniéndose a proteínas de la MBT, produciendo así un complejo antigénico que reaccionaría con anticuerpos circulantes anti-MBT. Sin embargo, no se descartan mecanismos de mediación celular.

El pronóstico suele ser bueno tras suspender el tratamiento, aunque en algún caso la evolución es prolongada, persistiendo el deterioro de la función renal hasta 1 año después del cuadro inicial. Las lesiones pueden reaparecer si se administra cualquier derivado de la Penicilina, o incluso, una cefalosporina.

— **PENICILINA** y otros **B-LACTÁMIDOS:**

Se describen casos esporádicos de NTIA por Penicilina (2), en pacientes que han recibido do-

sis muy importantes, del orden de 12 a 60 millo- nes U/día, durante períodos superiores a 1 se- mana de tratamiento. La histología corresponde a la descrita para la Meticilina. Por IF se han detectado depósitos intersticiales de IgG, C3 gran- lar en la MBT y fijación intersticial de suero de conejo antipenicilina G.

En la década anterior, se describieron poco más de una docena de casos de nefrotoxicidad por AMPICILINA (40), y casos esporádicos por OXACILINA, NAFCILINA y CARBENICILI- NA (1). Se recomienda suprimir definitivamente la administración de B-lactámidos a todo enfer- mo que haya desarrollado una NTIA por cual- quiera de los antibióticos citados en este grupo.

#### — RIFAMPICINA:

Desde la publicación inicial de Pool y cols. (43) en 1971, se han registrado más de 70 casos de nefropatía por este antituberculostático. La dro- ga puede administrarse en dosis «intermitentes» —de 300 a 1.800 mg, una a tres veces por semana, durante 1 a 6 meses—, o bien de manera «dis- continua», habiendo interrumpido el tratamiento durante períodos oscilantes entre 4 días y 1 año, presentándose el efecto tóxico agudo tras la rea- nudación del tratamiento, con una dosis única.

En ambos casos, tiene lugar un síndrome que se inicia a las pocas horas de la administración, caracterizado por astenia y debilidad general, pudiendo aparecer dolor lumbar, mialgias, fiebre con escalofríos, cefalea, náuseas y vómitos. Pue- de aparecer rash cutáneo e hipertensión arterial (HTA) transitoria. En ocasiones, se produce trombopenia y anemia hemolítica. La presencia de eosinofilia y afectación hepática con elevación de transaminasas es inconstante. Horas o días más tarde se detecta hematuria macro- o micros- cópica, proteinuria moderada y cilindruria. El deterioro de la función renal es progresivo.

Las lesiones histológicas son típicas de NTIA. Las lesiones vasculares son inconstantes. En al- gunos casos aislados, se han comprobado lesio- nes glomerulares —proliferación endocapilar, en- grosamientos parcelares de la membrana basal glomerular (MBG), proliferación mesangial—. La IF es positiva raramente —depósitos mesangia- les de C3, depósitos en la MBT de C3, IgG o IgM.

Las alteraciones inmunológicas son incons- tantes: elevación de IgE plasmática, presencia de anticuerpos antirifampicina, descenso de C3 o de CH50 séricos, positividad del TTL o MIF.

El pronóstico es bueno, salvo complicaciones intercurrentes. Están descritas lesiones renales persistentes e, incluso, evolución hacia la necro- sis cortical en un paciente.

En nuestro Servicio, hemos constatado FRA en 2 pacientes (42), cuyos datos más sobresalientes citamos en el cuadro V.

Parece probado un mecanismo de hipersensi- bilidad en la producción de nefrotoxicidad por Rifampicina. Ésta actuará como hapteno, unién- dose a una macromolécula plasmática, formando así un complejo antigénico que provocará la for- mación de anticuerpos. En el tratamiento dia- rio, el complejo antígeno-anticuerpo será remo- vido por el sistema reticuloendotelial, mientras que, con la dosis espaciada, existirá un exceso de complejos Ag-Ac libres, con la subsiguiente reacción al reanudar la administración de la droga.

#### — FENINDIONA:

La 2-fenil-indán-1-3-diona es un anticoagulan- te poco empleado en la actualidad. Desde la des- cripción inicial de Kirkebey (33) en 1954, se han referido más de 30 casos de nefrotoxicidad. El intervalo de presentación del FRA varía entre 12 y 56 días. El cuadro clínico es una típica reac- ción de hipersensibilidad (31). En algún caso, se

### CUADRO V

#### Fracaso agudo por Rifampicina

---

#### Caso n° 1. Mujer, 72 años.

Dosis única profiláctica de 600 mgr.

Causa: meningitis bacteriana en la familia

Histología: NTIA

IF: depósitos de IgG en MBT e intersticio renal

Evolución: recuperación tras 2 sesiones de Hemodiálisis

#### Caso n° 2. Varon, 50 años

Reanudación de tratamiento, suspendido cinco días antes por molestias digestivas.

Causa. Tuberculosis pulmonar.

Histología: NTIA.

IF: negativa.

Evolución: Diuresis conservada. Recuperación función renal tras una diálisis peritoneal.

---

ha descrito un síndrome nefrótico. El pronóstico es severo en muchos pacientes, sobre todo por la edad y las complicaciones intercurrentes. En otras ocasiones, ha habido una recuperación completa de la función renal.

— **SULFAMIDAS:**

En los primeros años de su uso, las sulfas poco solubles produjeron FRA por precipitación de cristales tubulares e intersticiales, favorecida por estados de deshidratación (28, 46). Con el uso de compuestos solubles, se describen reacciones de hipersensibilidad (37). La afectación renal puede sobrevenir en los primeros 3 a 7 días de tratamiento, bajo dosis de 3 a 6 g/día. El cuadro puede acompañarse de afectación cutánea, pulmonar, hepática y ósea.

La histología corresponde a una NTIA, pudiendo observarse lesiones de vasculitis. El pronóstico es bueno, si el tratamiento se suspende precozmente.

— **GLAFENINA:**

Este analgésico puede ser responsable de una acción tóxica directa sobre el riñón, provocando una NTA, aunque también puede actuar a través de una reacción inmunológica (34).

— **FENILBUTAZONA:**

En pacientes con afectación previa de la función renal, puede producir un mayor deterioro de la misma. En pacientes sin previa afectación, se han descrito casos de FRA, a dosis de 600 a 900 mg/día (27, 45). Dunea y cols. (21) encuentran lesiones vasculares superponibles a las de la microangiopatía trombótica, en una paciente que presenta un cuadro agudo a las 48 horas de una inyección intramuscular de 600 mg de fenilbutazona. También se han descrito proteinuria y síndrome nefrótico.

— **P.A.S.:**

Estudios de Brander y cols. (8) en 16 sujetos normales y en 10 con insuficiencia renal demuestran un deterioro progresivo del funcionalismo renal en 14 de los primeros y 8 de los segundos.

Igualmente, se citan casos de FRA concomitante con manifestaciones sistémicas tras varias semanas de tratamiento con una sal sódica del ácido paraaminosalicílico, a dosis habituales. La evolución es favorable en la mayoría de los casos.

— **SALES DE METALES PESADOS:**

Dérot y cols. (18) describen FRA en una paciente tratada con *AUROTIOSULFATO SÓDICO* por una artritis reumatoide. La anuria se produjo al cuarto día de iniciado el tratamiento, precedida de hematuria macroscópica. La evolución fue fatal, comprobándose necrosis tubular proximal masiva y de las asas de Henle.

También se conoce el FRA por *TIOGLICATO DE BISMUTO* y otras sales de este metal, especialmente en niños (16).

— El *ALOPURINOL* es un inhibidor de la xantina oxidasa usado en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. La toxicidad por esta droga no es frecuente, aunque en determinados casos ha llegado a ser grave, produciéndose agranulocitosis, dermatitis y hepatitis granulomatosa. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, pudiendo acompañarse de insuficiencia renal rápidamente progresiva. El intervalo de producción de la reacción es variable, entre 1 y 6 semanas.

Los diuréticos tiazídicos y la insuficiencia renal previa son factores de predisposición a la toxicidad por alopurinol.

La patogenia puede estar en relación con la presencia de inmunocomplejos circulantes (ICC). Una fracción del fármaco es metabolizada, uniéndose al ácido ribonucleico. Este complejo alopurinol-RNA puede actuar como estímulo antigénico persistente.

El examen histológico ha evidenciado lesiones de NTIA, pero la lesión primitiva parece ser glomerular (49), como comentaremos más adelante.

### 3) Uropatía obstructiva

La destrucción celular masiva secundaria a la quimioterapia en pacientes portadores de hemopatías malignas puede ocasionar súbitos aumentos de ácido úrico, pudiendo producir una *obstrucción intrarrenal* por precipitación de cristales del ácido en las luces tubulares.

— El *METOTREXATO* es un ácido orgánico usado en la quimioterapia antineoplásica, que es secretado por el túbulo renal. Su metabolito 7-hidroxiado puede cristalizar en el medio ácido de la nefrona distal, produciendo insuficiencia renal aguda por obstrucción intrarrenal (32). En estos casos, una correcta hidratación y la adecuada alcalinización de la orina son las medidas a adoptar. Se aconseja el pretratamiento con alopurinol al menos 48 horas antes de iniciar la quimioterapia antineoplásica.

— Los *CONTRASTES YODADOS* usados en el diagnóstico radiológico pueden también ocasionar FRA por obstrucción intratubular (12) (v. el cuadro I). Es posible, no obstante, que puedan actuar a través de un mecanismo tóxico directo, favorecido por la hiperosmolaridad y la vasoconstricción y consiguiente isquemia renal que provoca (44).

Se consideran factores de predisposición al FRA por contrastes yodados la deshidratación, diabetes mellitus, mieloma, nefropatía de la hi-

peruricemia, insuficiencia renal previa y precipitación de la proteína de Tamm-Horsfall.

Más raramente, se produce una *obstrucción extrarrenal* por precipitación de cristales en el uréter. En algunos casos, la obstrucción es extrínseca, debida a fibrosis retroperitoneal producida por *METISERGIDA* (22), inhibidor de la 5-hidroxi-triptamina, usado como agente antimigrañoso.

#### 4) Glomerulonefritis aguda

La lesión glomerular por drogas es relativamente infrecuente.

— La *PENICILINA G* se ha asociado a lesiones vasculíticas renales, con necrosis de los capilares glomerulares —«glomerulitis necrotizante»—, (47) describiéndose glomerulonefritis (GN) endocapilar difusa. Sin embargo, esa relación es negada por otros autores (2).

— El *ALOPURINOL* ha sido referido anteriormente como causa de lesiones glomerulares proliferativas, focales o difusas —GN segmentaria y focal, GN mesangial (49)—.

— Las *PIRAZOLONAS* son causa de lesiones glomerulares. Así sucedió en una paciente de 36 años, vista en nuestro Servicio, tratada con aminofenazonas, y que presentó eritema nodoso, infiltrado pulmonar, eosinofilia y FRA con hematuria y descenso de C3 sérico. La histología puso de manifiesto la existencia de una GN endocapilar difusa (41).

— Algunos casos de síndrome de Goodpasture han sido relacionados con una amplia variedad de *SOLVENTES ORGÁNICOS* (v. el cuadro I).

— Billings y cols. (7) han descrito 3 casos de hipersensibilidad al *ACLOFENOL*, con producción de GN segmentaria y focal, y detección de depósitos glomerulares de IgM y fibrinógeno, por técnica de inmunofluorescencia.

— Los *NARCÓTICOS* se asocian a lesiones glomerulares diversas. Tres son los cuadros secundarios al abuso de opiáceos —fundamentalmente morfina, heroína y metadona:

a) En primer lugar, puede producirse FRA por rabiomiolisis y mioglobirina, debido a sobredosis de la droga (48). Se atribuye a un efecto tóxico directo, o a una reacción alérgica. Sobreviene una rápida oligoanuria, con duración variable de horas hasta más de 20 días.

b) La angeítis necrosante puede asociarse a drogas variadas que contienen narcóticos, alucinógenos, estimulantes y sedantes. En 14 enfermos citados por Citron y cols. (14) se describen lesiones similares a las de la PAN.

c) Es muy posible que antígenos diversos —bacterianos, víricos, parasitarios, etc.—, asociados a la vía de administración de la droga, por falta de asepsia y estímulos repetidos, ocasionen una

glomerulonefritis por inmunocomplejos circulantes. Los estudios microbiológicos del material utilizado para la administración de la droga, muestran frecuente contaminación por bacterias y hongos. En estos pacientes, se producen abscesos, hepatitis, tétanos, paludismo, sepsis con o sin endocarditis, e infecciones de toda índole.

El examen histológico pone de manifiesto lesiones glomerulares proliferativas difusas y frecuente proliferación extracapilar asociada. La IF detecta depósitos mesangiales y parietales de IgG y C3. La microscopía electrónica revela depósitos electrón-densos mesangiales, subendoteliales y subepiteliales.

— La *HEROÍNA* induce en muchos pacientes una glomerulonefritis crónica, con síndrome nefrótico. De ello hablaremos en la segunda parte de esta revisión.

#### 5) Oclusión de arterias renales

Las *ANFETAMINAS* pueden producir una vasculitis necrotizante (14), con oclusión de luces vasculares. El cuadro se caracteriza por FRA oligúrico, con hipertensión arterial severa. Puede sobrevenir la muerte por rotura de aneurismas vasculares o por infartos viscerales, según la extensión de las lesiones.

Así, pues, podemos concluir que numerosas drogas y otros agentes usados terapéuticamente pueden producir una insuficiencia renal aguda, ya sea por afectación glomerular, vascular o tubulointersticial.

#### Resumen

Se revisan los diversos síndromes nefrológicos causados por drogas y otros agentes usados en la terapéutica habitual. Por la extensión del tema, se divide la exposición en dos capítulos, dedicando el primero de ellos a las nefropatías que cursan con insuficiencia renal aguda, sea de origen glomerular, tubulointersticial o vascular, y con especial referencia a la toxicidad renal por antibióticos.

#### Bibliografía

1. Appel, G. B.; Woda, B. A.; Neu, H. C.; Parry, M. F.; Silva, F., Pirani, C. L.: «Acute interstitial nephritis associated with Carbenicillin therapy». Arch. Intern. Med., 138:1265, 1978.
2. Baldwin, D. S.; Levine, B. B.; McClusky, R. T.; Gallo, G. R.: «Renal failure and interstitial nephritis due to Penicillin and Methicillin». New Engl J. Med., 279:1245, 1968.



3. Barr, G. A.; Mazze, R. I.; Cousins, M. J.; Kosek, J. C.: «An animal model for combined methoxyflurane and gentamicin nephrotoxicity». *Brit. J. Anaest.*, 45: 306, 1973.
4. Beirne, G. J.; Brennan, J. T.: «Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents». *Arch. Environ Health*, 25:365, 1974.
5. Beirne, G. J.; Hansing, C. E.; Octaviano, G. N.; Burns, R. O.: «Acute renal failure caused by hypersensitivity to Polymixin sulfate». *JAMA*, 202:62, 1967.
6. Bennet, W. M.; Plamp, C.; Porter, C. A.: «Drug-related syndromes in clinical nephrology». *Ann. Intern. Med.*, 87:582, 1977.
7. Billings, R. A.; Burry, H. C.; Emslie, F. S.; Kerr, G. D.: «Vasculitis with alclophenac therapy». *Brit. Med. J.*, 4:263, 1974.
8. Brander, L.; Kuhlback, B.; Niemisto, M.; Riska, N.: «The effect of massive doses of PAS on renal function and electrolyte balance». *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15 (suppl. 69):38, 1963.
9. Burton, J. R.; Lichtenstein, N. S.; Colvin, R. B.; Hyslop, N. E.: «Acute renal failure during cephalotin therapy». *JAMA*, 229:679, 1974.
10. Buttler, W. T.; Bennet, J. E.; Alling, D. W.; Wertlake, P. T.; Utz, J. P.; Hill, G. J.: «Nephrotoxicity of Anphoterin B. Early and late effects in 81 patients». *Ann. Intern. Med.*, 61:175, 1964.
11. Camerson, J. S.; Brown, C. B.: «L'insuficiencia renal agüe», en *Nephrologie*. Hamburger, J.; Crosnier, J.; Grünfeld, J. Vol. 1, pág. 257. Flammarion. París, 1978.
12. Carvallo, A.; Rakovski, T. A.; Argy, W. P.; Schreiner, G. E.: «Acute renal failure following drop infusion pyelography». *Am. J. Med.*, 65:38, 1978.
13. Castell, D. O.; Sparks, H. A.: «Nephrogenic diabetes insipidus due to demethylchlortetracycline hydrochloride». *JAMA*, 193:237, 1963.
14. Citron, B. P.; Halpern, M.; McCarron, M.; Lundberg, G. D.; McCormick, P.; Pinkus, I. J.; Tatter, D.; Haverback, B. J.: «Necrotizing angitis associated with drug abuse». *New Engl. J. Med.*, 283:1003, 1970.
15. Cleveland, W. W.; Adams, W. C.; Mann, J. B.; Nyham, W. L.: «Acquired Fanconi syndrome following degraded tetracycline». *J. Pediat.*, 66:333, 1965.
16. Czerwinski, A. N.; Ginn, H. E.: «Bismuth nephrotoxicity». *Amer. J. Med.*, 37:969, 1964.
17. Davis, J. S.; Kaufman, R. H.: «Tetracycline toxicity. A clinicopathologic study with special reference to liver damage and its relationship to pregnancy». *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 95:523, 1966.
18. Derot, M.; Kahn, J.; Mazalton, A.; Peyrafort, J.: «Nephrite anurique agüe mortelle après traitement aurique, cysocyanose associée». *Bull. Soc. Méd. Hôsp. Paris*, 70:234, 1954.
19. Ditlove, J.; Wetdmann, P.; Bernstein, M.; Masrny, S. G.: «Methicillin nephritis». *Medicine*, 56(6):483, 1977.
20. Discala, V. A.; Mautner, W.; Cohen, J. A.; Levitt, M. F.; Churg, J.; Yunis, S. L.: «Tubular alterations produced by osmotic diuresis with Mannitol». *Ann. Intern. Med.*, 63:767, 1965.
21. Dunea, G.; Muehrcke, R. C.; Nakamoto, S.; Schwartz, F. D.: «Thrombotic thrombocytopenic purpura with acute anuric renal failure». *Amer. J. Med.*, 41:1000, 1966.
22. Elkind, H. A.; Freidman, A. P.; Bachman, A.; Siegelman, S. S.; Sacks, O. W.: «Silent retroperitoneal fibrosis with Methysergide therapy». *JAMA*, 206:1041, 1968.
23. Elwood, C. M.; Lucas, G. D.; Muehrcke, R. C.: «Acute renal failure associated with sodium colistimethate treatment». *Arch. Intern. Med.*, 118:326, 1966.
24. Einspruch, B. C.; González, V. V.: «Clinical and experimental nephropathy resulting from use of Neomycin sulfate». *JAMA*, 173:809, 1960.
25. Falco, F. G.; Smith, H. M.; Arcieri, G. M.: «Nephrotoxicity of Aminoglycosides and Gentamicin». *J. Infect. Dis.*, 119:406, 1969.
26. Fillastre, J. P.; Kleinknecht, D.; Godin, M.; Adhemar, J. P.: «Nephropaties tubulointerstitielles ou interstitielles aigües medicamenteuses». *Rev. du Prat.*, 29(23):1973, 1979.
27. Fillastre, J. P.; Laumonier, R.; Humbert, G.; Dubois, D.; Metayer, J.; Delpech, A.; Leroy, J.; Robert, M.: «Acute renal failure associated with combined Gentamycin and cephalotin therapy». *Brit. Med. J.*, 4:587, 1973.
28. Fillestre, J. P.; Morel-Maroger, L.; Mignon, F.; Mery, J. P.: «Les nephropaties aigües medicamenteuses», en «Actualités Nephrologiques de l'Hôpital Necker», pg. 155. Flammarion. París, 1969.
29. Finegold, S. H.; Winfield, M. E.; Aronson, R. B.; Hewitt, W. L.; Guze, L. B.: «Clinical experience with Kanamycin». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 76:319, 1958.
30. Freeman, R. B.; Maher, J. F.; Schreiner, G. E.; Mostofi, F. K.: «Renal tubular necrosis due to nephrotoxicity of organic mercurial diuretics». *Ann. Intern. Med.*, 57:34, 1962.
31. Guedon, J.; Corbin, J. L.; Vuagnat, V.; Chapman, A.: «Nephropathie interstitielle aigüe avec anurie transitoire secondaire à une intolerance à la phenindione». *J. Urol. Néphrol.*, 72:901, 1966.
32. Jacobs, J. A.; Stoller, R. G.; Chabner, B.: «7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate». *J. Clin. Invest.*, 57:534, 1976.
33. Kirkeby, K.: «Agranulocytosis following treatment with phenilindandione». *Lancet*, 2:580, 1954.
34. Kleinknecht, D.; Kanfer, A.; Morel-Maroger, L.; Mery, J. P.: «Immunologically mediated drug induced acute renal failure», en «Contributions to Nephrology». Vol. 1:10. Karger. Basel, 1978.
35. Lawson, D. H.; Macadam, R. F.; Singh, H.; Gavras, H.; Hartz, S.; Turnbull, D.; Linton, A. L.: «Effect of Furosemide on antibiotic induced renal damage in rats». *J. Infect. Dis.*, 126:593, 1972.
36. Madias, N. E.; Harrington, J. T.: «Platinum nephrotoxicity». *Amer. J. Med.*, 65:307, 1978.
37. Maher, J. F.: «Toxic nephropathy», in Brenner, B. M., and Rector Jr., F. C. *The Kidney*. Vol. 2:1355, Saunders ed. Philadelphia, 1976.
38. Miller, J. H.; McDonald, R. K.; Shock, N. W.: «Effect of Bacitracin on renal function». *J. Clin. Invest.*, 29:389, 1950.
39. Noon, P.; Pattison, J. R.; Shaft, M. S.: «Acute renal failure after high doses of Gentamicin and Cephalotin». *Lancet*, 1:1387, 1973.
40. Oliver, J. A.; Carreras, L.; Anguera, A.; Rama, H.; Clavo, M.: «Fracaso renal agudo por la asociación Ampicilina-Penicilina». *Rev. Clin. Esp.*, 148(4):687, 1979.
41. Oliver, J. A.; Griño, J. M.; Caralps, A.; Alsina, J.: «A propósito de algunos casos de nefropatia por vasculitis sistémicas». *Rev. Clin. Esp.*, 153(3):193, 1979.
42. Oliver, J. A.; Poveda, R.; Carreras, L.; Carrera, M.: «Fracàs renal agut per Rifampicina». *Annals de Medicina (Barcelona)*, 45(5):687, 1979.
43. Poole, G.: «Potentially serious side effects of high-dose twice weekly Rifampicin». *Brit. Med. J.*, 3:343, 1971.
44. Romero, R.; Carreras, L.; Requesens, M. C.; Alsina, J.: «Insuficiencia renal aguda inducida por contrastes yodados». *Rev. SEDYT*, 1-2:43, 1979.
45. Russell, G. I.; Bing, R. F.; Walls, J.; Pettigrew,

- N. M.: «Interstitial nephritis in a case of phenilbutazone hypersensitivity». *Brit. Med. J.*, 1:1322, 1978.
46. Schainuck, L. I.; Hano, J. E.: «Bilateral ureteral obstruction following sulfamethazole». *J. Urol. (Baltimore)*, 98:466, 1967.
47. Schrier, R. W.; Bulger, R. J.; Vanarsdel, P. P. Jr.: «Nephropathy associated with Penicillin and homologues». *Ann. Intern. Med.*, 64:116, 1966.
48. Sreepada Rao, T. K.; Nicastry, A. D.; Friedman, F. A.: «Conséquences renales de l'abus de narcotiques», en «Actualités de l'Hôpital Necker», pg. 278. Flammarion. Paris, 1977.
49. Young, J. L.; Boswell, R. S.; Nies, A. S.: «Severe Allopurinol hypersensitivity». *Arch. Intern. Med.*, 134:553, 1974.