

Nefropatías yatrogénicas. II.

A. Martínez Castela *

Kidney and drug-related disease

Having revised in the first issue the nephrologic drug-related syndromes which occur along with acute renal failure, the harmful therapeutic effects which lead to chronic renal failure will be summarized in this second part. And also those that occur along with proteinuria-nephrotic syndrome, fluid-electrolyte disorders and/or acid-base disturbances. References are made to iatrogeny in the «uremic symptom-complex». Finally we insist on the course of therapy, in order to avoid renal iatrogeny, which has been found occur with increasing frequency.

Néphropaties yatrogéniques

Après avoir révisé, dans un premier chapitre, les syndromes néphrologiques occasionnés par yatrogénie qui donnent cours à l'insuffisance rénale aiguë, on résume dans cette deuxième partie les effets thérapeutiques indésirables qui produisent l'insuffisance rénale chronique, et ceux qui donnent cours à la protéinurie-syndrome néphrotique, des renversements hydro-électrolytiques et/ou de l'équilibre acide-base. On fait des références à la yatrogénie dans la thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique. Enfin on insiste sur la nécessité d'une appropriée surveillance de la thérapeutique, pour éviter la yatrogénie rénale donnée sa croissante fréquence.

En un primer capítulo (20), agrupábamos la patología renal causada por yatrogenia dentro de seis apartados (v. cuadro I). Habiendo descrito allí las nefropatías agudas medicamentosas que cursan con fracaso renal agudo (FRA), nos ocuparemos ahora de los restantes grupos sindrómicos.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

1) Glomerulonefritis crónica (GNC)

No es frecuente que las drogas produzcan este tipo de afectación renal. Sin embargo, dada la frecuencia creciente, es obligado hablar aquí

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

CUADRO I

Nefropatías yatrogénicas

-
- I. Fracaso renal agudo:
 - 1) Toxicidad tubular directa (necrosis tubular aguda):
 - antibióticos
 - metales pesados
 - 2) Nefritis intersticial aguda (de origen inmunológico).
 - 3) Uropatía obstructiva.
 - 4) Glomerulonefritis aguda.
 - 5) Oclusión de arterias renales.
 - II. Insuficiencia renal crónica:
 - 1) Glomerulonefritis crónica.
 - 2) Nefritis tubulointersticial crónica.
 - 3) Nefroangiosclerosis.
 - III. Proteinuria - síndrome nefrótico.
 - IV. Trastornos hidroelectrolíticos:
 - 1) Hiponatremia e hipoosmolaridad.
 - 2) Hiperosmolaridad por incapacidad para conservar el agua.
 - 3) Hipocaliemia.
 - 4) Hipercalcemia.
 - 5) Trastornos del volumen.
 - V. Trastornos del equilibrio ácido-base:
 - 1) Acidosis metabólica, acidosis tubular renal.
 - 2) Alcalosis metabólica.
 - 3) Acidosis y alcalosis respiratoria.
 - VI. Síndrome urémico.
-

de la NEFROPATÍA POR NARCÓTICOS (HEROÍNA).

Tras un período de adición a la droga de 6 meses, como mínimo, se detecta una proteinuria que puede llegar a producir un síndrome nefrótico. La frecuencia de afectación renal es variable, pudiendo demostrarse hasta en el 20 % de los drogadictos, según algunos autores (30).

La lesión histológica más frecuentemente encontrada es la hialinosis-esclerosis segmentaria y focal (GESF) (6, 17), aunque también se han observado glomerulonefritis membranoproliferati-

va, extramembranosa, proliferativa endocapilar difusa, proliferativa focal y mesangial (17). A menudo, se asocian lesiones túbulo-intersticiales. La inmunofluorescencia (IF) descubre depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y complemento —IgM y C₃, con menor frecuencia IgG y más raramente IgA—. Matalon y cols. (18) han revelado en un paciente depósitos lineales parietales de IgG.

Las lesiones evolucionan hacia la cronicidad, desarrollándose la IRC entre 6 y 12 meses después de la detección de la nefropatía (26).

La patogenia de la afectación renal no se conoce con exactitud, pero se cree debida a un mecanismo inmunológico. Esta hipótesis está basada en algunos hechos comprobados: 1) Elevación frecuente de inmunoglobulinas plasmáticas, sobre todo de IgM. 2) Fijación específica de morfina por inmunoglobulinas marcadas con isótopos radiactivos, en el suero de morfínomanos. 3) Aumento de la capa de opsoninas termoestables del plasma. 4) Falsas positividades a diversas reacciones serológicas: lúes, linfogranuloma venéreo, fiebre Q, y presencia frecuente de anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondrias. 5) Detección de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el tejido renal.

2) Nefritis tubulointersticiales crónicas (NTIC)

— NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS:

Desde las primeras descripciones de Zöllinger y Sphüller en 1950, la frecuencia referida de nefropatía por analgésicos ha ido en aumento, especialmente en Australia, Inglaterra, Centro y Norte de Europa y EE.UU. Hasta mayo de 1978 se habían referido en la literatura más de 3.000 casos (12), siendo frecuente la constatación de necrosis papilar asociada al abuso de analgésicos.

La distribución geográfica del síndrome es muy variada. En Europa, es la causa de entrada

en programa de diálisis periódica-trasplante renal del 2,5 % de pacientes afectados de IRC. La frecuencia llega a ser del 25 % en Australia. En Inglaterra, explica el 12 % de IRC (5). Afecta más al sexo femenino —quizá por la mayor ingesta de analgésicos— y sobre todo entre los 30 y 60 años.

Las causas que motivan el abuso de analgésicos son muy variadas: jaquecas y cefalalgias, depresión psíquica, osteoartritis, artritis reumatoidea, espondiloartritis anquilopoyética, gota y un largo etcétera.

Recientemente, se ha hablado de factores genéticos, al encontrar una asociación entre sistema HLA y nefropatía por analgésicos.

La deshidratación y el clima cálido son considerados factores de predisposición al desarrollo de la necrosis papilar.

La lista de drogas implicadas es amplia (véase cuadro II). En suma, la afectación tiene lugar por drogas aisladas o, más frecuentemente, por combinaciones, por ejemplo salicilatos-cafeína-fenacetina. Los nuevos antiinflamatorios no esteroideos —ácido fenilalcanoico y fenámico— y el dextropopoxifeno o la cafeína son también, aunque con menor frecuencia, agentes etiológicos.

No se ha definido con precisión la cantidad de analgésico necesaria para producir la nefropatía. Un estudio realizado en Canadá revela que existía nefropatía en pacientes que habían ingerido una dosis total de fenacetina superior a 1 kg. (12).

Los mecanismos de acción no se conocen con exactitud, habiéndose establecido varias hipótesis, según el tipo de analgésico. La lesión primitiva se inicia probablemente en la medular renal, afectando a las asas de Henle y vasa recta, donde se concentran gran cantidad de metabolitos de las drogas, pudiendo producir un efecto directo tóxico.

Los derivados salicilados actúan inhibiendo el shunt enzimático hexosa-monofosfato. Inciden sobre los lípidos de la membrana del hematíe, ocasionando un aumento de la afinidad de la

CUADRO II

Toxicidad por analgésicos

Agentes etiológicos	
Aspirina (sola o en combinación con otros)	Indometacina, Ibuprofen, Ketoprofen, Tolmetín, Glafenina
Fenacetina (en combinación con otros)	Ácidos Niflúmico, Mefanámico, Tolfenámico y Bucilóxico
Paracetamol (solo o en combinación con otros)	Aiclofenac
Fenilbutazona, Oxifenbutazona, Ketofenbutazona, Sulfipirazona	Naproxeno

hemoglobina por el oxígeno. Disminuye la concentración medular de ATP y aumenta la de ADP en la cortical, impidiendo que las células liberen agentes reductores suficientes para impedir la lesión provocada por la oxidación. Probablemente estén implicados en estos hechos los grupos —SH de las proteínas tisulares, a los que se unen los metabolitos de algunos analgésicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos producen una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la medula renal, provocando un efecto isquémico.

Se habla de un posible mecanismo inmunológico, atribuyendo carácter antigénico al grupo amino de algunos analgésicos. La ausencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el tejido renal, en estos casos, no ha permitido confirmar por ahora tal mecanismo.

El síndrome clínico asocia muy frecuentemente manifestaciones extrarrenales (v. cuadro III), siendo las más frecuentes las digestivas, cardiocirculatorias y hematológicas.

Las manifestaciones renales son debidas fundamentalmente a la afectación túbulointersticial, caracterizada por pérdida de la capacidad de concentrar la orina, de la acidificación y de la retención de Na, que se traducen en poliuria, nicturia, acidosis metabólica y calambres. La necrosis papilar favorece la formación de cálculos. Las infecciones urinarias son frecuentes, así como la piuria estéril —hasta en el 75 % de los pacientes—. La persistencia de microhematuria hace sospechar la asociación de un carcinoma de células de transición, en las vías urinarias. Si la proteinuria es importante, deben sospecharse lesiones glomerulares asociadas. Nanra y cols. (24),

practicando biopsia renal a 23 pacientes con proteinuria importante, encuentran, en 16 de ellos, lesiones glomerulares: en 2 casos se trataba de glomerulonefritis membranoproliferativa y los 14 restantes presentaban hialinosis focal segmentaria (HFS).

La incidencia de hipertensión arterial (HTA) es elevada, del 15 al 70 % de los casos. Se observa HTA acelerada en el 7 % de pacientes. En su patogenia probablemente esté implicada la depleción medular de sustancias vasodilatadoras y la activación del sistema renina-angiotensina.

Alrededor del 4,5 % de los pacientes con función renal conservada y el 26,5 % de pacientes con IRC presentan episodios de gota.

Las lesiones histológicas se inician en la medular, progresando hacia la cortical. Se produce atrofia tubular, engrosamiento de membranas basales tubulares (MBT), fibrosis intersticial y, a veces, infiltrado inflamatorio crónico. La mucosa pélvica puede mostrar depósitos hialinos y fibrosis del endotelio capilar, junto a una coloración marrónácea difusa de los capilares hialinizados.

La NECROSIS PAPILAR (NP) va con frecuencia asociada a la nefropatía por analgésicos. Se produce por lesión tóxica-isquémica de la droga actuando sobre las células intersticiales, asa de Henle y vasa recta, dada la alta concentración alcanzada por la droga en la papila renal.

El diagnóstico de la nefropatía se basa fundamentalmente en el antecedente de abuso de analgésicos y la clínica de afectación renal. La necrosis papilar puede ser demostrada por urografía endovenosa o por pielografía retrógrada. Tanto en la necrosis papilar total como en la parcial,

CUADRO III

Nefropatía por analgésicos

Manifestaciones clínicas extrarrenales

Digestivas:

Trastornos gastrointestinales
Úlcus gástrico-duodenal
Afectación hepática (incluso necrosis celular)

Cardiocirculatorias:

Cardiopatía isquémica

Hematológicas:

Anemia
Esplenomegalia

Neuropsíquicas:

Cefalalgia. Migraña
Trastornos E.E.G. reversibles
Alucinaciones
Psicosis. Demencia

Reproducción:

Toxicidad gonadal. Esterilidad
Trastornos del embarazo:
● toxemia
● postmadurez fetal
● malformaciones congénitas

Otras:

Cianosis cutáneo-mucosa (metahemoglobina y sulfahemoglobina)

Orina: hiperpigmentación
(3 amino-7 etoxifenazona)

la primera manifestación radiológica es la menor densidad de contraste en los cálices menores. Puede apreciarse hinchazón de la papila e irregularidad en su contorno por la consiguiente retracción, junto con ensanchamiento del fórnix. Si la papila se desprende, queda una «sombra» en la cavidad que deja, con aspecto a menudo triangular. La papila desprendida puede calcificarse, formando un cálculo típico, de núcleo transparente y periferia radioopaca. En ocasiones, llega a producir un cálculo coraliforme.

La necrosis papilar «in situ» no difiere radiológicamente de las anteriores, salvo por la ausencia de sombras en anillo, al no desprenderse la papila. Es frecuente la calcificación de la necrosis papilar «in situ». La necrosis papilar raramente es unilateral, salvo en algunos casos de obstrucción de vías o riñón medular en esponja, unilaterales.

El diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis renal, pielonefritis atrófica crónica no obstructiva o nefropatía por reflujo, los quistes piélicos y el riñón medular en esponja.

El pronóstico de la nefropatía por analgésicos depende del tiempo de exposición a la droga y de las complicaciones intercurrentes. Las más frecuentes son cardiopatías isquémicas, accidentes vasculocerebrales y la sepsis, sobre todo debida a infecciones urinarias. Si el consumo de la droga cesa a tiempo, la supervivencia a los 5 años llega a ser del 73,8 % (12). La mortalidad de los pacientes incluidos en programa de diálisis asciende al 50 %, debido a las complicaciones anteriormente citadas.

La nefropatía por analgésicos se asocia a veces con TUMORES de la pelvis renal, uréter o vejiga. Bengtsson y cols. (2) citan más de 100 casos en pacientes que ingerían compuestos conteniendo fenacetinas. Esta droga es una amina aromática, cuyo metabolito n-acetil-p aminofenol es similar a las naftil-aminas, aminas carcinogénicas que producen carcinoma vesical de células de transición. La incidencia de carcinoma vesical es 15 veces superior al de otras localizaciones urinarias.

— NEFROPATÍA POR LITIO:

El litio, agente utilizado en el tratamiento del síndrome depresivo, puede causar NTIC, al ser administrado durante períodos prolongados. Hansen y cols. (7) encuentran NTIC en 69 de 110 pacientes sometidos a tratamiento con litio, durante un tiempo no inferior a 6 meses. Al lado de las lesiones tubulointersticiales crónicas, observaron la presencia de quistes corticales en el 40 % de los casos, siendo negativo el estudio con IF.

Otros autores no confirman esa frecuencia tan elevada de afectación renal en la terapéutica por litio (5).

3) Nefroangioesclerosis

— El PLOMO produce una nefropatía con lesiones vasculares predominantes (10). Los pacientes han estado expuestos mucho tiempo a dicho metal pesado —contacto con pinturas, cables, baterías y acumuladores—. Las células tubulares contienen cuerpos de inclusión nuclear.

La patogenia no es bien conocida, achacándose a una inhibición en los estadios finales de la síntesis del Hem, y de la incorporación del Fe a la protoporfirina III.

— En la NEFRITIS por IRRADIACIÓN se producen lesiones vasculares importantes. La irradiación involuntaria del riñón durante el tratamiento de tumores malignos puede ocasionar lesiones de aquel órgano, con deterioro de la función renal y frecuente desarrollo de HTA (11).

Las primeras descripciones de esta patología fueron hechas por Warthin en 1907, en pacientes a quienes se irradió el bazo o la región inguinal por leucemia linfoide (34). Posteriormente, la nefropatía se asoció a irradiación por seminomas, tumores de Wilms y otras neoplasias diversas.

El mecanismo de producción puede ser directo, lesionando glomérulos, túbulos y vasos. El papel desempeñado por una coagulación intravascular local no ha sido plenamente confirmado.

El síndrome clínico puede ser doble: a) *Nefritis aguda por irradiación*: tras un período de tratamiento de 6 a 12 meses, se inicia edema progresivo, disnea de esfuerzo, HTA, cefaleas y anemia normocítica y normocrómica. En la orina se detectan proteinuria y cilindruria. Un porcentaje elevado de pacientes —para Luxton (16) sería del 40 %— desarrollan HTA acelerada. b) *Nefritis crónica por irradiación*: en unos casos se trata de enfermos que han sufrido el cuadro agudo anteriormente citado, y cuyas lesiones evolucionan hacia la cronicidad. En otras ocasiones, no hay afectación clínica previa, iniciándose por proteinuria o signos de IRC. La astenia y nicturia son frecuentes, así como la HTA. El pronóstico es mejor en los pacientes que se mantienen normotensos.

En el examen histológico, algunos glomérulos conservan una morfología normal, mientras que otros están totalmente esclerosados. Se observa necrosis fibrinoide en la pared de las asas capilares, áreas de esclerosis y proliferación epitelial extracapilar. Las asas capilares muestran reducción de la luz, necrosis parietal y, en ocasiones, trombos hialinos intracapilares. En el riñón retraído, hay una pérdida de túbulos importante. En el riñón no retraído, las lesiones son

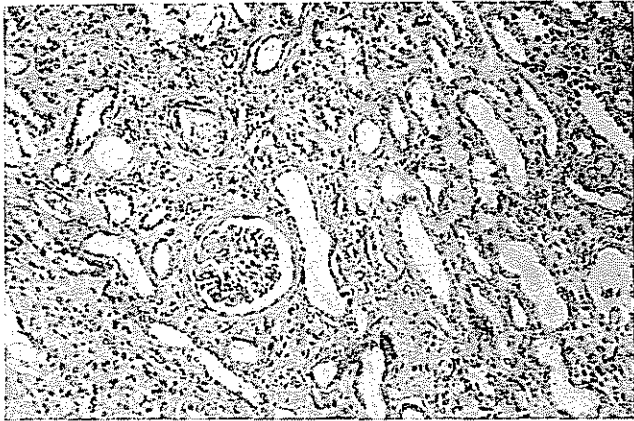


Fig. 1. Nefritis por irradiación: glomérulo mostrando lesión de fibrosis-esclerosis segmentaria. Atrofia tubular. Fibroedema intersticial y discreta infiltración por células redondas. Fibrosis íntima en vaso de pequeño calibre. (Hematoxilina-Eosina, $\times 150$.)

menos severas, mostrando áreas de atrofia tubular y depósitos hialinos en las células tubulares. Los vasos intersticiales también se ven afectados con frecuencia por necrosis de la media y engrosamiento de la íntima. A veces, presentan células espumosas. En las lesiones avanzadas, la fibrosis intersticial es importante, pudiendo acompañarse de infiltración por células redondas (figura 1).

La microscopía electrónica (ME) revela irregularidades de la membrana basal glomerular (MBG), que puede estar reduplicada. Con la inmunofluorescencia, se descubren depósitos fibrinoides en las asas capilares glomerulares.

Los límites de tolerancia radiológica se cifran en 5.000 R como dosis central. Es, por tanto, muy importante la determinación previa de la función y la situación renal, para irradiar la menor superficie posible.

PROTEINURIA - SÍNDROME NEFRÓTICO (SN)

— La PUROMICINA, quimioterápico antineoplásico usado en la experimentación animal, desencadena un SN.

— De la misma manera, pueden inducir SN drogas variadas: ANTICOAGULANTES —tridiona, fenindiona—, ANTIDIABÉTICOS orales —tolbutamida—, PROBENECID, sales de METALES PESADOS —mercurio, oro, bismuto—, PENICILAMINA, NARCÓTICOS, AGENTES AMBIENTALES usados en la desensibilización de enfermedades alérgicas.

— De la nefropatía por HEROÍNA hemos hablado en el apartado correspondiente a las glomerulonefritis crónicas yatrogénicas.

— Las SALES de ORO se utilizan en la terapéutica de la artritis reumatoidea, entidad en la que

con frecuencia se produce afectación renal, detectándose histológicamente amiloidosis, lesiones glomerulares mínimas (LGM) o glomerulonefritis extramembranosa (GNEM).

La nefropatía inducida por la crisoterapia es una GNEM. Sammuels y cols. (27) encuentran 8 enfermos diagnosticados de artritis reumatoidea, en una revisión de 90 pacientes que presentaban GNEM. Cuatro de ellos habían sido tratados con sales de oro, a dosis de 175 a 475 mg. La IF reveló depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y complemento —IgG, IgM y C₃—, en patrón granular parietal. La ME detectó depósitos electrón-densos en la vertiente subepitelial de la MBG y también en la MBT.

La eliminación de las sales de oro es muy lenta. A las pocas semanas de finalizado el tratamiento, se ha eliminado un 40 % del preparado, pudiendo persistir dicha eliminación hasta 1 año después.

La patogenia de esta nefropatía intenta explicarse a través del depósito de inmunocomplejos circulantes (ICC) en el riñón. La sal de oro actuaría como hapteno, uniéndose a algún componente antigénico que, reaccionando con anticuerpos antimembrana basal, se depositaría en la misma.

Generalmente, el SN remite tras la suspensión del agente tóxico.

— La PENICILAMINA es un derivado del ácido peniciloico, que se utiliza en la terapéutica de procesos diversos: degeneración hepatolenticular de Wilson, esclerodermia, artritis reumatoidea, cistinuria, intoxicaciones por metales pesados. Sus efectos tóxicos son variados: reacciones de hipersensibilidad —rash cutáneo, fiebre, adenopatías—, reacciones similares a lupus eritematoso diseminado (lupus-like), miastenia, trastornos hematológicos —leucopenia, trombopenia, anemia aplásica, hemólisis—.

La afectación renal se manifiesta por proteinuria o SN. Bacon y cols. (1) describen 11 casos de SN en 14 pacientes tratados con penicilamina. La dosis nefrotóxica se cifra entre 600 y 1.250 mg/día, aunque se observa toxicidad en pacientes que recibían 400 mg/día. La nefropatía aparece al cabo de 4 a 6 meses de iniciado el tratamiento.

La lesión histológica corresponde casi siempre a una GN extramembranosa. Se han descrito algunos casos de GN extracapilar en pacientes tratados con penicilamina por enfermedad de Wilson, que desarrollan hemorragia pulmonar e insuficiencia renal rápidamente progresiva (síndrome de Goodpasture) (29). La IF revela depósitos de IgG y C₃ en las asas capilares y la ME depósitos electrón-densos subepiteliales en la MBG.

La patogenia se explica por idéntico mecanismo al referido para las sales de oro. El síndrome

remite al suspender el tratamiento, aunque puede persistir una proteinuria moderada durante meses.

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

1) Hiponatremia e hipoosmolaridad:

Pueden ser causadas por drogas con capacidad para interferir la excreción renal de agua. Así, en la diabetes insípida se usa la CLORPROPAMIDA como agente terapéutico (23).

2) Hiperosmolaridad por incapacidad para conservar el agua:

— ETANOL y FENANTOÍNAS (28) pueden simular una diabetes insípida central. Se utilizan con éxito en el tratamiento de situaciones de hipoosmolaridad plasmática.

— El LITIO, del que hemos hablado anteriormente, produce un efecto similar (22).

— GLUCOSA, SORBITOL, MANITOL y DEXTRANO provocan turgencia de las células epiteliales tubulares y fracaso renal agudo (8).

3) Hipocaliemia:

La depleción de K puede ser debida al abuso de laxantes, diuréticos, carbenoxolona, ingesta de regaliz y tratamiento con anfotericina B (14).

4) Hipercalcemia:

— El síndrome leche-alcalinos o la ingesta excesiva de VITAMINA D pueden ocasionar una elevación sérica de Ca, pudiendo llegar a alterar la capacidad de concentración de la orina y, más adelante, a la nefrocalcinosis.

— Dosis masivas de VITAMINA D o el tratamiento con CITOSTÁTICOS por metástasis óseas, pueden originar una hipercalcemia aguda y fracaso renal agudo, aunque es un hecho infrecuente (14).

5) Trastornos del volumen:

— Los DIURÉTICOS pueden producir depleción del volumen extracelular, con disminución de la perfusión de diversos órganos, incluido el riñón. Si la reposición de volumen se lleva a cabo a base de soluciones hipotónicas, puede provocarse un trastorno de la osmolaridad, por hiponatremia.

La administración de diuréticos proximales o de asa puede provocar hipocaliemia por aumento de la eliminación de K, llegando a producir en algunos casos alcalosis metabólica.

— Algunos fármacos pueden originar un incre-

mento del volumen extracelular, al aumentar el aporte de Na al organismo. ANTIBIÓTICOS como la ampicilina, carbenicilina, meticilina, cefalosporinas o estreptomycin, por ejemplo, aportan de 3 a 4,7 mEq de Na/g de antibiótico. Hay que tenerlo en cuenta, al valorar la dosis total de antibiótico administrado.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

1) Acidosis metabólica:

— METANOL, ETILENGLICOL y SALICILATOS pueden producir acidosis metabólica por incremento de aniones no medibles —aniones gap— (3).

— La FENFORMINA, hipoglicemiante oral, aumenta el metabolismo anaerobio de la glucosa en los tejidos periféricos, produciendo un exceso de lactatos que lleva a la acidosis láctica en pacientes con déficit en la función renal, por disminución en la excreción de aquéllos (21).

— La TETRACICLINA puede originar un cuadro similar al síndrome de Fanconi, con acidosis tubular renal proximal, sin incremento de aniones no medibles (35).

— La ACETAZOLAMIDA, inhibidor de la anhidrasa carbónica, ocasiona disfunción tubular proximal, con acidosis metabólica, hipercalcemia y nefrolitiasis e hipocaliemia (25).

— La ANFOTERICINA B produce acidosis tubular distal (19), lesionando las porciones distales de la nefrona, con la consiguiente incapacidad para generar o mantener un adecuado gradiente de hidrogeniones (H^+) entre la luz tubular y el medio peritubular. La caída de la excreción de H^+ y elevación del pH urinario precede al FRA por necrosis tubular que ocasiona este antifúngico.

2) Alcalosis metabólica:

— Los MINERALOCORTICOIDES y el REGALIZ pueden producir expansión del volumen extracelular, hipocaliemia y alcalosis.

— La CARBENICILINA (13), actuando como anión no absorbible, es capaz de originar un exceso de tales aniones, provocando un gradiente eléctrico que favorece la excreción de K e H^+ .

3) Acidosis y alcalosis respiratorias:

— Los NARCÓTICOS y los derivados del ÁCIDO BARBITÚRICO, deprimiendo el centro respiratorio, pueden originar retención de CO_2 , con la consiguiente acidosis respiratoria, en pacientes con insuficiencia renal.

— La sobredosis de SALICILATOS desencadena hipocapnia y alcalosis respiratoria.

SÍNDROME URÉMICO

Resumiremos en este apartado algunos efectos de drogas cuyo uso es frecuente en la terapéutica de la insuficiencia renal, así como también en la terapéutica nefrológica en general.

No debemos olvidar la necesidad de variar la dosis de fármacos que se eliminan por vía renal, en pacientes con función renal disminuida (4).

— ESTEROIDES, TETRACICLINAS, DIURÉTICOS y la NUTRICIÓN PARENTERAL son capaces de elevar el nitrógeno ureico interfiriendo el metabolismo de las proteínas, independientemente de la función renal.

— Los INMUNOSUPRESORES, de uso relativo en nefrología, pueden producir anemia por depresión de la médula ósea.

— ALFAMETILDOPA y CEFALOTINA provocan en algunas circunstancias hemólisis, con positividad del test de Coombs.

— TRIAMTERENE y TRIMETOPRIM inducen una deficiencia de ácido fólico por inhibición de la médula ósea.

— Los DIURÉTICOS DISTALES —Triamterene, Espirolactona, Amilorida—, ocasionan retención de K en pacientes con insuficiencia renal.

— Numerosas drogas son capaces de desencadenar trastornos neurológicos en la IRC:

• FENOBARBITAL y BARBITURATOS originan una encefalopatía metabólica (32). La intoxicación por ALUMINIO produce apraxia y temblores.

• La NITROFURANTOÍNA es capaz de desencadenar neuropatía periférica en pacientes renales crónicos.

• Se recomiendan dosis de PENICILINA no superiores a 3 millones U/día en pacientes con IR severa, dado que puede desencadenar un síndrome de trastornos mentales, mioclonias y temblores (15).

• La NORMEPERIDINA, metabolito de la meperidina, origina un cuadro convulsivo por acúmulo en el plasma (31).

— Diversas drogas pueden producir una reacción lupus-like: HIDRALACINA, FENTOÍNA, ISONIACIDA, PROCAINAMIDA. El síndrome ocurre más frecuentemente en individuos «acetiladores lentos». La presencia de poliserositis u otras manifestaciones sistémicas en un paciente afecto de IRC debe hacernos revisar el tratamiento del paciente, en orden a descartar tal contingencia.



Lo referido hasta aquí pone en evidencia que muchos síndromes clínicos están en relación o son causados por drogas, agentes físicos u otros agentes ambientales. Dada su creciente frecuen-

cia en la práctica diaria, el médico debe vigilar atentamente para evitar, ante todo, la yatrogenia.

Resumen

Habiendo revisado en un primer capítulo (SEDYT, vol. II, n.º 2, 31-40, 1980) los síndromes nefrológicos causados por yatrogenia que cursan con fracaso renal agudo, se resumen en esta segunda parte los efectos terapéuticos indeseables que llevan a la insuficiencia renal crónica, y los que cursan con proteinuria-síndrome nefrótico, trastornos hidroelectrolíticos y/o del equilibrio ácido-base. Se hacen algunas referencias a la yatrogenia en la terapéutica de la insuficiencia renal crónica. Finalmente, se insiste en la necesidad de una adecuada vigilancia de la terapéutica, para evitar la yatrogenia renal, dada su frecuencia creciente.

Bibliografía

1. Bacon, P. A.; Tribe, C. R.; Mackenzie, J. C.; Verrier-Jones, J.; Cumming, R. H.; Auser, B.: «Penicillamine nephropathy in Rheumatoid Arthritis. A clinical, pathological and immunological study». *Quart. Jour. Med. (NS)*, 45 (180): 661, 1976.
2. Bengtsson, U.; Johansson, S.; Angervall, L.: «Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse». *Kidney Int.*, 13: 107, 1978.
3. Bennett, W. M.; Plamp, C.; Porter, G. A.: «Drug-related syndromes in clinical nephrology». *Ann. Int. Med.*, 87: 582, 1977.
4. Bennet, W. M.; Singer, I.; Golper, T.; Feig, P.; Goggins, C. J.: «Guidelines for drug therapy in Renal Failure». *Ann. Int. Med.*, 86: 754, 1977.
5. Cove-Smith, J. R.; Knapp, M. S.: «Analgesic nephropathy: An important cause of Chronic Renal Failure». *Quart. Jour. Med. (NS)*, 45 (185): 49, 1978.
6. Cunningham, E. E.; Brentjens, J. R.; Zielezny, M. A.; Andres, G. A.; Venutto, R. C.: «Heroin Nephropathy. A clinicopathologic and epidemiologic study». *Am. J. Med.*, 68: 47, 1980.
7. Donker, A. J. M.; Prins, E.; Meijer, S.; Sluiter, W. J.; Van Berkestijn, J. W. B. M.; Dols, L. C. W.: «A renal function study into patients on long-term lithium therapy». *Clin. Nephrol.*, 12 (6): 254, 1979.
8. Fillastre, J. P.; Kleinknecht, D.; Godin, M.; Adhemar, J. P.: «Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës médicamenteuses». *Rev. Prat.*, 29 (23): 1873, 1979.
9. Hansen, H. E.; Hestbech, J.; Sorensen, J. L.; Norgaard, K.; Heilskov, J.; Amdisen, A.: «Chronic interstitial nephropathy in patients on long-term Lithium treatment». *Quart. Jour. Med. (NS)*, 48 (192): 577, 1979.
10. Heptinstall, R. H.: «Sundry conditions affecting the renal tubules. Effect of heavy metals», in «Pathology of the Kidney». Vol. II: 1061. Little, Brown and Co. Boston, 1974.
11. Heptinstall, R. H.: «Irradiation Injury», in «Pathology of the Kidney». Vol. II: 1123, 1974.
12. Kincaid-Smith, P.: «Analgesic Nephropathy». *Kidney Int.*, 13: 1-112, 1978.

13. Klastersky, J.; Vanderkelen, B.; Daneau, N.; Mathieu, M.: «Carbenicillin and hypokalemia». *Ann. Intern. Med.*, 78: 774, 1973.
14. Lee H. A.: «Drug induced diseases: Drug-related disease and the kidney». *Brit. Med. J.*, 2: 104, 1979.
15. Love, D. W.; Salter, F. J.: «Penicillin and Carbenicillin neuroencephalopathy». *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 5: 361, 1971.
16. Luxton, R. W.: «Radiation nephritis». *Quart. Jour. Med.*, 22: 215, 1953.
17. Llach, F.; Descoedres, C.; Massry, S. G.: «Heroin associated nephropathy: clinical and histological studies in 19 patients». *Clin. Nephrol.* 11 (1): 7, 1979.
18. Matalon, R.; Katz, R.; Gallo, G.; Wlado, E.; Cabaluna, C.; Eisinger, R. P.: «Glomerular sclerosis in adults with nephrotic syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 80: 488, 1974.
19. McCurdy, D. K.; Frederic, M.; Elkinton, J. R.: «Renal tubular acidosis due to Anphotericin B». *N. Engl. J. Med.*, 278: 124, 1968.
20. Martínez Castela, A.: Nefropatías yatrogénicas. I. SEDYT II/2: 31, 1980.
21. Millisci, R. E.; Decherd, J.; McFadden, E. R.; Strader, W. J.; Nusynowitz, M.: «Phenformin-induced lactic acidosis. Recovery with massive bicarbonate therapy and Hemodialysis». *Am. J. Med. Sci.*, 265: 447, 1973.
22. Miller, P. D.; Dubovsky, S. L.; McDonald K. M.; Katz, F. D.; Robertson, G. L.; Schier, R. W.: «Central, Renal and Adrenal effects of Lithium in man». *Am. J. Med.*, 66: 797, 1979.
23. Miller, P. D.; Moses, A. M.: «Drug-induced states of impaired water excretion». *Kidney Int.*, 10: 96, 1976.
24. Nanra, R. S.; Stuart-Taylor, J.; De Leon, A. H.; White, K. H.: «Analgesic nephropathy: Etiology, clinical syndrome and clinicopathologic correlations in Australia». *Kidney Int.*, 13: 79, 1978.
25. Parfitt, A. M.: «Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis». *Arch. Intern. Med.*, 124: 736, 1969.
26. Rao, S. T. K.; Nicastry, A. D.; Friedman, E. A.: «Consequences rénales de l'abus de narcotiques», en *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Nécker*, página 278. Flammarion. París, 1977.
27. Sammuels, B.; Lee, J. C.; Engleman, E. P.; Hopper, J.: «Membranous nephropathy in patients with Rheumatoid Arthritis. Relationship to gold therapy». *Medicine*, 57 (4): 319, 1977.
28. Singer, I.; Forrest, J. N., Jr.: «Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus». *Kidney Int.*, 10: 82, 1976.
29. Sternlieb, I.; Bennett, B.; Scheinberg, I. H.: «D-Penicillamine induced Goodpasture's syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 82: 673, 1975.
30. Stevens, J. W.: «Morphinism and kidney disease». *Sth. Med. J.*, 9: 300, 1961.
31. Szeto, H. H.; Inturrisi, C. E.; Houde, R.; Saal, S.; Cheigh, J.; Reidenberg, M. M.: «Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer». *Ann. Intern. Med.*, 86: 738, 1977.
32. Taclob, L.; Needle, M.: «Drug-induced encephalopathy in patients on maintenance haemodialysis». *Lancet*, 2: 704, 1976.
33. Toole, J. F.; Parrish, M. L.: «Nitrofurantoin polyneuropathy». *Neurology*, 23: 554, 1973.
34. Warthin, A. S.: «The changes produced in the kidneys by Röntgenirradiation». *Am. J. Med. Sci.*, 133: 736, 1907.
35. Wegienka, L. C.; Weller, J. M.: «Renal tubular acidosis caused by degraded Tetracycline». *Arch. Intern. Med.*, 114: 232, 1964.