

# Revista de la Facultad de Medicina

Volumen  
Volume **49**

Número  
Number **1**

Enero-Febrero  
January-February **2006**

*Artículo:*

## Tóxicos renales

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Facultad de Medicina, UNAM

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

## Tema de reflexión

# Tóxicos renales

Nicandro Mendoza Patiño,<sup>1</sup> Jorge Arturo de León Rodríguez,<sup>1</sup> Gabriela Fernández Saavedra,<sup>1</sup> José Luis Figueroa,<sup>1</sup> Hugo Páez de la Luz,<sup>2</sup> Cecilia Serrano Soval<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>2</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>3</sup> Escuela de Enfermería de Córdoba, Ver.

Hace 10 años se inició el aumento en el número de casos de insuficiencia renal terminal (IRT) en niños y jóvenes del municipio de Tierra Blanca, Veracruz, por lo que un grupo de pediatras del sector salud de Orizaba y Córdoba, Ver., solicitan nuestra intervención. Ante el creciente número de fallecimientos por esta causa la preocupación de médicos y población se ha hecho patente hasta en los medios de comunicación locales. Por ejemplo un programa de radio registró 80 casos de insuficiencia renal de llamadas telefónicas. La mayoría de los pacientes con IRT tienen una sobrevida poco mayor de un año, por la falta de recursos hospitalarios. Aun así los gastos del manejo de estos pacientes, que incluyen la diálisis, es muy grande y sin embargo no se ha intentado la investigación.

Los datos preliminares van de 3 a 4 casos en menores de edad en comunidades de mil habitantes. La zona afectada está fundamentalmente circunscrita al Municipio de Tierra Blanca y Tres Valles, Veracruz y algunas comunidades del Estado de Oaxaca. De la historia médica de los casos revisados se han descartado las causas de origen prerenal y posrenal y es probable que la forma clínica de presentación sea la de glomerulonefritis. Los datos iniciales del caso de Tierra Blanca, Veracruz, apuntan a una de las epidemias más grandes del mundo y por las características geográficas, todo parece indicar que el problema es ambiental por la multitud de tóxicos provenientes de las zonas industriales de varias ciudades contiguas, por lo que será casi imposible señalar una sola causa del problema. En este caso el principio de precaución<sup>1</sup> invocado internacionalmente, deberá ser la guía rectora para ayudar a reducir sus riesgos en la población expuesta involuntariamente.

La presencia de tóxicos en el organismo, por ejemplo bifenilos-policlorados, plomo, arsénico, etc., no son sinónimo de determinada enfermedad o forzosamente cuadro de intoxicación. En la mayoría de los casos significan solamente exposición y aumento de riesgo. La variabilidad biológica además produce una multiplicidad de respuestas y ausencia de las mismas. El diagnóstico se basa frecuentemente en el aumento de los casos en expuestos, lo que obliga diseños de

investigación de expuestos *vs* no expuestos, etc., y este camino no es largo, aun cuando la exposición estuviera caracterizada y fuera idéntica, pero es un reto que en el futuro ampliará la etiología ambiental de las enfermedades.

**Algunos datos generales.** La tendencia general de los casos de insuficiencia renal en el mundo, es de seguir aumentando y demandando una gran cantidad de recursos económicos y vale la pena señalar que el trasplante renal no puede vislumbrarse como la única salida a este problema.

Paralelamente, el número de tóxicos en el mundo ha crecido mucho: se pasó de 65,000 tóxicos conocidos en el año de 1970 a 500,000 tóxicos para el año 2000, por lo que vivimos en un mundo lleno de moléculas invisibles de los que se desconoce sus efectos. Muchos de estos tóxicos tienen su eliminación por vía renal y pueden ser los responsables de muchos casos que ahora se califican como idiopáticos.

**Nefrotóxicos.** Los AINES por su uso tan extendido y crónico representan la primera causa conocida de toxicidad renal. Otro grupo de fármacos ampliamente reconocidos por su nefrotoxicidad son los aminoglucósidos como gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, neomicina, y otros, que se abusan en dosis, en infecciones banales aun cuando hay antibióticos eficaces, de primera elección y sin estos efectos adversos. Se ha documentado lesión renal también por medios de contraste radiológicos, así como cisplatino, ciclosporina, anfotericina B, entre los más importantes.

Una forma de provocar lesión renal es la obstrucción de la vía urinaria por la formación de cálculos renales<sup>3</sup> provocada por una gran cantidad de fármacos. Uno de los mecanismos es su baja solubilidad, lo que favorece su cristalización. La mayoría de los cálculos provienen del triamtereno y cada vez hay más litos por indinavir y sulfadiazina (en pacientes con VIH). Otro grupo de fármacos que favorecen la formación de cálculos urinarios lo hacen por medio de cambios metabólicos y son los suplementos de calcio, vitamina D, que se recomiendan hasta en los medios de comunicación a dosis altas y en forma crónica. El diagnóstico se realiza analizando los cálculos extraídos por cirugía (litotripsia) que encuentran la presencia de la droga o sus metabolitos.

Se describen dos micotoxinas encontradas en granos de cereales como nefrotóxicas y también en varias especies de hongos se han identificado nefrotoxinas como la orelanina que usualmente provoca cuadros agudos posprandiales, pero en ocasiones puede manifestarse semanas después, lo que dificulta la asociación diagnóstica.

De los tóxicos ambientales de procesos industriales los más relacionados son los metales pesados, hidrocarburos, varios solventes, plaguicidas como el paraquat, y mezclas de todos éstos, como se ilustra en el cuadro 1.

**Mecanismos de la lesión renal.** Un ejemplo de mecanismo químico de lesión tubular renal es el cadmio, que es uno de los metales pesados cuya carga ambiental y corporal humana, está en aumento. Toda vez que entra al organismo, el cadmio sanguíneo, se filtra y en el túbulo contorneado proximal se absorbe por mecanismos similares a otros iones metálicos como el sodio, por lo que se acumula en el citoplasma de la célula tubular renal proximal para interactuar con diversas enzimas o moléculas de choque induciendo una variedad de respuestas.

Por otro lado, una parte del cadmio sanguíneo, en su paso hepático es ligado a zinc metalotioneína<sup>4</sup> formando un complejo cadmio-zinc-metalotioneína que es liberada a la circulación, luego se filtra por la membrana glomerular, pasa a la luz tubular y por endocitosis entra a la célula tubular proximal. Los lisosomas citoplásmicos liberan al cadmio y al zinc, de la metalotioneína que se cataboliza posteriormente por proteasas. El cadmio libre (intracelular) es atrapado por el glutatión reducido y dos horas después es nuevamente atrapado por metalotioneína sintetizada ahora en la célula renal. Se sabe que cuando estos dos mecanismos de atrapamiento del cadmio son saturados por dosis altas sobreviene el daño celular tubular. El cadmio libre intracelular interacciona con metaloenzimas, moléculas relacionadas con el calcio como la calmodulina, la actina, y/o endonucleasas capaces de acti-

var procesos de apoptosis (muerte celular programada). El principal daño tubular se manifiesta en los segmentos S1 y S2 de los túbulos que liberan enzimas del borde en cepillo, disminución de la endocitosis proteica que finalizan en insuficiencia renal.

Se estima que la explotación del cadmio en minas se ha incrementado vertiginosamente. A inicios del siglo XX y a lo largo de la historia la extracción total se calculaba en 320,000 toneladas, pasando en las últimas décadas de 14 toneladas anuales a 1,700, lo que puede implicar la duplicación del cadmio en los alimentos cada 20 años. El cadmio tiene una vida media mayor de 10 años en el organismo humano y se ha calculado que del total de la carga corporal 50% se acumula en el riñón, lo que aumenta la excreción de proteínas, calcio, etc., dando lugar a la conocida nefritis intersticial crónica. También se describen lesiones a nivel del glomérulo con engrosamiento por presencia de células inflamatorias locales, alternando áreas inflamatorias y de necrosis en glomérulo y túbulos.

De cualquier forma hay múltiples sitios de posible lesión en que la unión del cadmio a diversas proteínas con funciones en el almacenamiento, transporte, etc., pueden afectar variados mecanismos.

Lo señalado explica la mayor toxicidad del cadmio en pacientes con dietas deficientes de proteínas, así como la mayor afección del cadmio en la infancia por su debilidad en los mecanismos de excreción que implican síntesis proteica, por lo que el cadmio se acumula 20 veces más, en niños que en adultos. La población infantil desnutrida de los países del tercero mundo son particularmente lábiles.

Se han usado con éxito biomarcadores para la detección de la falla renal por cadmio.<sup>5</sup> Son la N acetil beta D glucosamidasa y la alanina aminopetidasa, que son proteínas de alto peso molecular que indican la liberación directa de tejido tubular a la orina. En estos casos la albúmina urinaria fue negativa, lo que indicó preservación de la función glomerular.

**Cuadro 1.** Sustancias químicas de origen industrial relacionadas con lesión renal.

Metales	Plomo Cadmio Cromo Oro	Arsénico Cobre	Mercurio
Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono Tolueno Cloroformo Percloroetileno Dicloroacetileno Bencenos alogenados		Talio Etilen glicol Metanol Disulfuro de carbono Tricloroetano Tetrafluorometileno
Mezclas	Gasolina Solvientes de pinturas (thinner) Inertes de plaguicidas (solvientes hidrocarbonados)		Solvientes desengrasantes
Otros	Sílice Paraquat		Silicón Hexaclorobutadieno

En el caso de Tierra Blanca, Veracruz, se han encontrado extensas áreas geográficas con suelos azufrosos, lo que pudiera liberar zinc y posteriormente precipitar la formación de cadmio en el ambiente. Otra hipótesis en que lodos de aguas negras y los superfosfatos que se utilizan en la agricultura contaminan el suelo con cadmio y están presentes en los frutos de arroz, trigo, avena, col, tomate, espinaca, soya, y otros.

**Mercurio.** El conocimiento del mercurio como nefrotóxico es más antiguo que la del cadmio. El mercurio se une a grupos sulfidrilo de proteínas filtradas (como la metalotioneína que aumenta su síntesis) pasando de la luz tubular, al citoplasma tubular por endocitosis. Se afectan el segmento S3 y luego el S2 y a dosis más altas de mercurio disminuye el filtrado glomerular.

Hay datos alentadores a nivel experimental donde se ha demostrado la eficacia del zinc para la protección de la lesión renal por mercurio. El mecanismo de acción se supone es la inducción del zinc para aumentar la metalotioneína intracelular hepática.<sup>6</sup> De esta forma la toxicidad renal disminuye y se calcula que este mecanismo de lesión mediada por la metalotioneína está presente por la afinidad de varios metales pesados a las proteínas por lo que el zinc podría ser igualmente útil en el manejo de estos casos.

**Plomo.** Varios estudios sobre metales pesados como los de Canfield,<sup>7</sup> Bellinger,<sup>8</sup> sugieren que puede no haber límites seguros mínimos donde no ocurran efectos adversos. Un ejemplo muy conocido es el caso del plomo que en 1960 el nivel “seguro” se determinó en 60 microgramos/dL. En 1970 se estableció el nivel “seguro” en 40 microgramos/dL y desde 1990 se determinó que el nivel seguro es de 10 microgramos/dL. Los autores arriba señalados han demostrado datos de neurotoxicidad en niveles menores a los 10 microgramos/dL establecidos actualmente. Por lo anterior todo parece indicar que en la medida en la que se tengan pruebas más sensibles y mejores métodos estadísticos se seguirán encontrando datos de daño, lo que ha derivado a sugerir quitar el paradigma de límite seguro y el concepto de umbral tóxico tendrá que replantearse. En sentido opuesto, se ha establecido que a mayor carga corporal de plomo hay mayor daño renal, lo que confirma la relación dependiente de la dosis. Pero el problema es cuánto es suficientemente bajo para no provocar daño a la luz de los datos actuales.

El plomo es uno de los metales pesados más estudiados y se ha establecido que a mayor carga corporal del plomo se produce mayor daño renal. Ya se mencionó que el nivel “seguro” es de 10 microgramos/dL. Sin embargo Canfield,<sup>9</sup> Bellinger<sup>10</sup> y otros han encontrado datos de lesión en sistema nervioso en niveles menores de los recomendados internacionalmente. Esta historia del plomo indica que no hay límites seguros mínimos, lo que rompería el concepto de umbral tóxico, e implicaría cambios radicales en la legislación ambiental del mundo.

**Otros.** Varios tóxicos renales provocan lesión mediante la interacción con enzimas citoplasmáticas que activan procesos de oxidación como el sistema del citocromo P-450, provocando cascadas de eventos oxidativos con el consecuente daño celular. Concretamente el paraquat, es un herbicida ampliamente usado en nuestro país y en el mundo y la selectividad está determinada por el gran volumen sanguíneo del riñón. El mecanismo de acción se ubica impidiendo la formación de NADPH (nicotin adenin difosfato reducido), y por tanto interrumpiendo la cadena respiratoria que deriva en la formación de radicales superóxidos, que terminan en daño celular irreversible. A pesar de que el mecanismo está centrado en la oxidación el uso de antioxidantes ha resultado ineficiente.

**Inmunológicos.** Otros mecanismos de lesión renal se relacionan con la activación de procesos inmunológicos, manifestados por cuadros clínicos de glomerulonefritis membranosa, nefritis intersticial que son confundidos con otras etiologías o simplemente se desconoce la causalidad de tóxicos ambientales o laborales. La sustancia tóxica se cree que puede funcionar como hapteno, lo que finalmente induciría la formación de complejos inmunes en la circulación o en la misma membrana glomerular, con la consecuente cascada de eventos de activación del complemento, de la liberación de variados mediadores de la inflamación (citocinas, factores de crecimiento, proteasas, y otros).

Las glomerulonefritis reconocidas son las inducidas por sales de oro, mercuriales, solventes, y plaguicidas. Otras respuestas derivadas de la respuesta inmune pueden provocar cuadros de nefritis intersticial como los relacionados con los AINES o D-penicilamina.

**Fisiopatología.** Ante la lesión provocada por los tóxicos, el riñón responde con la regeneración de los diferentes sitios afectados, liberando factores de crecimiento epidermal, fibroblástico, plaquetario, y otros, lo que puede derivar en la reepitelización tubular y la recuperación de la función. Pero si la lesión es mayor que la capacidad de reparación sobreviene la fibrosis porque los factores de crecimiento liberados estimulan fibroblastos que producen colágena. Uno de los factores que se supone contribuyen a la fibrosis es la disminución de las metaloproteinasas que terminan desequilibrando la tendencia de reparación en fibrosis y la pérdida irreversible de la función renal, con la consecuente reducción del volumen renal total. Al respecto un error frecuentemente observado entre médicos de Tierra Blanca, Veracruz es que la hipotrofia renal reportada ultrasonográficamente la toman como causa y no como la consecuencia de un proceso crónico de la etapa terminal de la insuficiencia renal.

En la etapa compensatoria las nefronas no dañadas pueden hipertrofiarse y mantener la función renal. Esta hipertrofia suele ser mayor en los glomérulos que en los túbulos, lo que aumenta el filtrado glomerular y provoca desequilibrio

glomerulotubular. Luego se puede progresar a daño glomerular manifestado por engrosamiento de la membrana glomerular que en ocasiones puede deberse a crecimiento de las células mesangiales por el depósito de los tóxicos filtrados. Estos mecanismos son los que desarrollan la glomeruloesclerosis.

En otros casos la hiperplasia provocada por la lesión crónica inducida por tóxicos puede convertirse en metaplasia y derivar en neoplasia renal. Por lo pronto, hay casos reportados de cáncer renal y exposición a plomo y solventes.

**Diagnóstico.** El diagnóstico poblacional que se ha establecido en el caso de Tierra Blanca, Veracruz, en la búsqueda de daño renal mínimo, ha sido la detección de proteinuria por medio de tiras reactivas (los otros exámenes de laboratorio son muy caros para población abierta). De los primeros quinientos casos muestrados en los pueblos de Joachín, Paso Coyote, Paso Jueves, los Mangos, etc., se ha encontrado un 10% de los examinados asintomáticos, con proteinuria mínima y persistente en tres ocasiones consecutivas. Sólo en un tercio de estos casos se ha podido contar con creatinina sérica, la que ha estado en valores normales. Este tamizado poblacional de bajo costo debe extenderse.

**Consideraciones al caso de tierra blanca.** La contaminación del Río Blanco es evidente y provocada por la industria de las ciudades de Nogales, Orizaba y Córdoba ya que usan al río como vía de eliminación de sus desechos y sus caudales descienden al municipio de Tierra Blanca. El Río Blanco termina junto con el Río Papaloapan, formando la Laguna de Alvarado, ciudad en la que encontramos una gran cantidad de casos de IRT. Los pobladores vecinos a los afluentes del Río Blanco, han llamado revoltura a la contaminación industrial del río por los cambios en el color, la presencia de espuma y los peces "atontados" y muertos que produce la contaminación. Estos hechos plantean que en el agua contaminada del Río Blanco pudieran estar los contaminantes o el contaminante que ha provocado la epidemia de IRT. Por lo anterior, se recolectó agua del Río Blanco proveniente de dos lugares para que bajo condiciones de laboratorio la tomaran ratas wistar y observar cualquier posible cambio. Las 30 ratas tomaron el agua durante 3 meses y no hubo ninguna alteración observable. Estos resultados negativos no pueden descartar el problema del agua del Río Blanco ya que hay varias posibilidades de interpretación. Es posible por ejemplo que los contaminantes desciendan a las profundidades del Río y como la toma de agua se hizo de la superficie del río el resultado fue negativo.

De las poblaciones estudiadas hay algunas que tienen casos de IRT en infancia y sin embargo el agua que recibe el poblado proviene de pozos, por lo que la hipótesis de que fuera el agua del río Blanco la única explicación probable se descartaría. Hasta la fecha no se ha querido descartar o aceptar ninguna hipótesis como cierta, porque estamos en una etapa

preliminar y descriptiva del estudio pero dadas las características complejas aún con todos los recursos sería difícil invocar una sola causa.

**Recomendaciones.** De cualquier forma sería ideal contar con industrias de procesos productivos limpios. La incineración de la caña y basura contribuye a la formación de dioxinas y furanos que tienen gran capacidad tóxica, por lo que se recomienda evitar la incineración. Limitar el uso de fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, AINES, al igual que el abuso en la aplicación de plaguicidas, o la disminución de uso de solventes desde la industria más grande hasta el taller más pequeño, etc., pueden reducir la carga de tóxicos que está siendo liberada en estos lugares. Por último la dieta es un elemento clave en la prevención del riesgo tóxico. En primer lugar la ingesta de agua debe ser libre de contaminantes con una alimentación balanceada e idealmente de alimentos orgánicos.

### Agradecimientos

Agradecemos el entusiasmo y la valiosa ayuda de los alumnos de la Escuela de Enfermería de Córdoba, Ver., sin los cuales no hubiera sido posible extenderse el trabajo a varias localidades. También agradecemos a los alumnos del grupo 2209 de la Facultad de Medicina de la UNAM, su participación entusiasta que anima a continuar esta gran tarea.

### Referencias

1. Richerman J, Thickner J. El principio de precaución. Editorial Icaria Barcelona España. 1º Edición 2002. ISBN: 84-7426-581-9.
2. Gregg JH et al. Epidemiology and mechanistic basis of analgesic associated nephropathy: Toxicación ol Lett 1989; 46: 141-151.
3. Daudon M et al. Drug induced Renal Calculi. Drugs 2004; 64(3): 245-275.
4. Las metalotioninas son una familia de proteínas de bajo peso molecular muy afines a los metales pesados, se sintetizaron por primera vez en 1957. Tienen una gran cantidad de grupos sulfhidrilo atribuibles al aminoácido cisteína y al parecer son las causantes de la vida media biológica tan prolongada del cadmio ya que induce síntesis y resíntesis. Fisiológicamente están diseñadas para la conservación y regulación del zinc y del cobre.
5. Curtis WN et al. Effects of exposures to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. Environmental Health Perspectives 2002: 110(21).
6. Onyenmehi J. Nefrotoxic actions of low-dose mercury in mice: Protection by zinc. Archives of Environmental Health. 2002: 57(21).
7. Canfield et al. Intellectual Impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per Deciliter. N Engl J Med 2003; 348: 16.
8. Bellinger D et al. Low-level lead exposure and cognitive function in children. Pediatr Ann 1994; 23: 600-5.
9. Canfield et al. Intellectual Impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per Deciliter. N Engl J Med 2003; 348: 16.
10. Bellinger D et al. Low-level lead exposure and cognitive function in children. Pediatr Ann 1994; 23: 600-5.