

Artículo de Revisión

Exposición Crónica a Hidrocarburos y Glomerulopatías en Humanos

Oscar A. Escobar, Sonia C. Mastrapasqua, Fernando D. Martínez, María C. Martínez.
Servicio de Nefrología.

Hospital Provincial Neuquén, Dr. Casto Rendón

RESUMEN

Los hidrocarburos representan una gran variedad de compuestos que tienen en su estructura sólo carbono e hidrógeno y pueden ser considerados como las moléculas principales de las que derivan todos los demás compuestos orgánicos. Las exposiciones breves e incidentales pueden ser relativamente inocuas; sin embargo las exposiciones prolongadas pueden ser tóxicas.

Neuquén es la provincia del país con la prevalencia más elevada de pacientes en diálisis (superior a 800 pacientes por millón de habitantes) y una alta incidencia de enfermedad renal crónica estadio 5 (mayor a 190 pacientes por millón de habitantes). Presenta además una prevalencia notablemente elevada de glomerulopatías primarias. En Neuquén se desarrolla una importante actividad hidrocarbúrfera, lo que nos lleva a cuestionarnos si existe asociación entre ambas condiciones.

Revisamos la evidencia disponible en la literatura sobre la relación existente entre exposición crónica a hidrocarburos en el desarrollo y progresión de glomerulopatías en humanos.

Palabras claves: Hidrocarburos – Solventes - Glomerulonefritis - exposición ocupacional - Fallo renal crónico.

ABSTRACT

Hydrocarbons represent a widely heterogeneous category of chemicals consisting on carbon and hydrogen. They could be considered as the essential molecules from all organic compounds

are derived from. Incidental and short term exposures may be harmless; however chronic exposure may be responsible for several toxic effects in man.

Neuquen is the province in our country with the largest prevalence of patients on dialysis (over 800 patients per million people), and the incidence of end-stage renal disease is very high (over 190 patients per million people). Besides, the prevalence of primary glomerulopathies is also unusually high. As in Neuquen a very important oil and gas activity has developed, we accomplished a review of the literature to assess the eventual association between hydrocarbon exposure and glomerulonephritis.

Key words: Hydrocarbons, solvent, glomerulonephritis, occupational exposure, chronic renal failure.

Introducción

La mayoría de los textos de nefrología se ocupan muy brevemente de la relación existente entre la exposición a hidrocarburos y el desarrollo de enfermedad renal en humanos. La razón posiblemente esté en que algunos de los estudios- en especial de casos y controles- dejan la impresión de que el daño ocurre sólo en algunas personas, y que estos resultados, a su vez, pueden estar influidos por algún tipo de sesgo estadístico debido al diseño de los estudios (1). Sin embargo una lectura crítica de la mayoría de los trabajos publica

dos, experimentos en animales, reportes de casos, y meta análisis sobre el tema, hacen replantearse el poco interés demostrado. La información que se dispone en la actualidad alerta sobre el enorme impacto de salud que esta relación supone, y la importancia de familiarizarse con elementos químicos, riesgos laborales y conceptos de salud ambiental que, en principio, aparecen alejados a la especialidad nefrológica.

La provincia de Neuquén tiene la prevalencia más elevada del país de pacientes en diálisis, superior a 900 por millón de habitantes (PMH), y una incidencia mayor a 80 pacientes PMH., para una media nacional de 645 PMH y 82 PMH respectivamente. No está estudiada la causa de esta diferencia que se mantiene a lo largo del tiempo (2). En casi el 7% de los pacientes que ingresan a diálisis la etiología es algún tipo de glomerulonefritis. En un estudio retrospectivo realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital Neuquén, se analizó la prevalencia, forma de presentación y correlación clínico-patológica de diferentes glomerulopatías primarias biopsiadas en un período de 17 años. En éste estudio se observó que la indicación más común de biopsia fue el síndrome nefrótico (46.5%) y que la glomerulopatía primaria más frecuente en nuestro medio fue la proliferativa mesangial no IgA, con una prevalencia mayor (26%) a la descrita por otros autores (<5%) (3). Otros estudios nacionales y extranjeros describen menos del 18% aún incluyendo a la nefropatía IgA (4). En nuestros casos la inmunofluorescencia fue negativa o sin predominancia específica en la mayoría de los casos y sólo faltó por problemas técnicos en 9 de las 44 muestras con aquella glomerulopatía.

Siendo Neuquén una de las provincias con mayor actividad hidrocarbúfera del país (18 áreas que suman 11.000 Km², lo que corresponde al 12% de la superficie total de la provincia)(5) se torna indispensable analizar la evidencia actual con respecto al rol que ocupan los hidrocarburos en la iniciación y progresión de diferentes clases de glomerulopatías.

Uno de los pasos fundamentales para entender el tema es conocer qué es un hidrocarburo y cuáles son las actividades humanas que suponen mayor riesgo. El imaginario popular nos ofrece un es-

cenario donde la persona en riesgo realiza una actividad ultra-específica y en plena conciencia de que manipula elementos tóxicos potenciales, y esto es así sólo en pocas situaciones. Nos sorprendemos entonces cuando vemos que dentro de las actividades de mayor riesgo individual se encuentran los pintores, los mecánicos y los peluqueros entre otros (6).

Con el objetivo de evaluar la evidencia actual en relación a la exposición crónica a hidrocarburos y el desarrollo de glomerulopatías en humanos, se consultaron las siguientes fuentes: PubMed, Scholar Google, UptoDate y Ovid. Se usaron como palabras claves de búsqueda: Hydrocarbon, Solvent, glomerulonephritis, occupational exposure, chronic renal failure.

Hidrocarburos

Los hidrocarburos representan una gran variedad de compuestos que contienen en su estructura sólo carbono e hidrógeno, y pueden ser considerados como las sustancias principales de las que se derivan todos los demás compuestos orgánicos. Muchos de ellos se incluyen dentro de un grupo más general como son los solventes, sustancias que a temperatura ambiente se encuentran en estado líquido y pueden desprender vapores, por lo que la vía de intoxicación más frecuente es la inhalatoria aunque también se puede producir por vía digestiva y cutánea. Estos vapores son absorbidos rápidamente a través de los pulmones, cruzan fácilmente las membranas celulares y por su gran solubilidad en grasas, alcanzan concentraciones altas en el SNC.

Todos los hidrocarburos son sustancias volátiles debido a su alta tasa de evaporación. Hay dos grandes grupos: Los compuestos alifáticos y los cíclicos.

En lo que se refiere a exposición crónica, la vía más común es la cutánea. Siendo mayor la absorción si existe lesión epidérmica o si el contacto se produce con mezclas de diferentes solventes (7). En resumen, la exposición a solventes orgánicos y sus vapores es frecuente en nuestro ambiente. Las exposiciones breves, incidentales, a concentraciones bajas a vapores de solventes como nafta, líquido de encendedores, aerosoles y quitamanchas pueden ser relativamente inocuas; sin

embargo, las exposiciones a removedores de pintura, limpiadores de pisos, y otros solventes case-ros o industriales pueden ser peligrosas (ver tabla 1). Por último, la eliminación industrial de estas sustancias muchas veces es inadecuada o ineficiente y como resultado se producen filtraciones desde los sitios de depósito de sustancias tóxicas contaminando el agua potable (8).

Tabla 1

Actividades con riesgo de exposición a Hidrocarburos		
Alta exposición	Moderada exposición	Baja exposición
Pintor de interiores.	Pintor de interior (ocasional)	Pintor de exterior
Pintor con Spray sin protección	Pintor con Spray con protección	Mecánicos
Limpiador de alfombras	Desgrasador de metales	Hobbies con pegamentos
Fabricante de pinturas o pegamentos	Trabajo de imprenta	Manipulación de combustibles
Manipulación de piliestireno	Manipulación de anestésicos	Exp. a gases de caño escape
Inhalación de pegamentos	Manipulación de pegamentos	
	Manipulación de Barniz	
	Trabajo de limpieza en seco	
	Manipulación de pesticidas	
	Manipulación de fibra de vidrio	
	Manipulación a sprays de cabello	

Adaptado del cuestionario de Exposición a Hidrocarburos en Glomerulonefritis Primarias
Yaqoob M, Bell GM, Percy DF, Finn R. *QJ Med* 1992; 83:409-418.

genética, y el tóxico; similar a lo que ocurre en la mayoría de los trastornos autoinmunes, donde es necesaria la participación multigénica para producir un fenotipo susceptible(9), y donde los factores de tolerancia inmunológica juegan un rol esencial (10).

El mecanismo inmunológico parece ser uno de los responsables principales del daño glomerular en la exposición crónica a solventes de origen orgánico. El daño por la formación de complejos antígeno-anticuerpo parece justificar las lesiones halladas en inmunofluorescencia a nivel de pared capilar y mesangio en las glomerulonefritis proliferativas, esclerosante focal y segmentaria, y nefropatía por IgA. En una revisión realizada en el año 2005 (11), Uffe Ravnskov identificó 26 experimentos en animales expuestos a diversos hidrocarburos ya sea en dosis única o de forma intermitente, donde los autores habían descrito lesiones glomerulares similares a la de los humanos. En dichos estudios se demostró proteinuria de origen glomerular en 10 de 12 estudios que in-

Exposición crónica a hidrocarburos. Mecanismos de lesión y evidencias.

A diferencia del daño renal agudo, donde el hidrocarburo parece comportarse como nefrotóxico directo a nivel tubular, el desarrollo de enfermedad glomerular crónica parece ser el producto de la interacción entre la respuesta inmunológica, seguramente variada según la susceptibilidad

cluían análisis de orina; deterioro de función renal en 5 de 8 que incluían parámetros de filtrado y en 19 estudios se describieron diferentes grados de afectación túbulointersticial, en especial en dos en los que se produjo nefritis por anticuerpos anti-membrana basal tubular (Anti-TBM) (12-13).

Uno podría rescatar dos aspectos en estos estudios: la asociación temporal entre la exposición al tóxico y el daño renal y que la mayoría de las lesiones encontradas requieren un mecanismo inmunológico para su producción. El problema radica en que las lesiones renales no siguen un patrón histológico común y que estos hallazgos han sido observados en animales.

En lo que se refiere al síndrome de Goodpasture y a su manifestación renal como una glomerulonefritis extracapilar asociada a anticuerpos anti-Membrana basal glomerular (anti-MBG), existe abundante evidencia observacional en relación a la asociación temporal entre el inicio de la enfermedad y el contacto con hidrocarburos. La mayoría de ellas en base a cuestionarios validados que

cuantifican la magnitud y el tiempo de exposición (14-15). Recientemente se ha publicado una actualización de los mecanismos fisiopatogénicos asociados a los cambios estructurales del colágeno tipo IV que actuarían como estímulo antigénico para la producción de anticuerpos anti-MBG. Estos estudios concluyen que los factores ambientales que están vinculados con el inicio del daño son la exposición a hidrocarburos, tabaco y las infecciones virales (16-17).

La asociación entre Nefropatía membranosa y solventes orgánicos también ha sido reportada en varios trabajos. En un interesante estudio de casos y controles diseñado para evaluar la relación entre exposición laboral a hidrocarburos y diferentes polimorfismos genéticos en los sistemas enzimáticos de detoxificación (N-Acetiltransferasa 2 [NAT2] y Glutathion S-transferasa μ [GST μ]); la exposición a solventes fue de 2.5 veces mayor (P 0.02) en los casos con nefropatía membranosa que en controles; quedando por definir a futuro el rol de los caminos enzimáticos involucrados en cada caso (18).

La literatura describe también una firme relación entre contacto con hidrocarburos y el desarrollo de lupus eritematoso sistémico (19, 20,21). Lógicamente no existen en humanos estudios de exposición a solventes para comprobar la hipótesis; sin embargo en 1981 ocurrió en España una masiva exposición a aceite de cocina adulterado con anilina y azobenceno de uso industrial, posteriormente refinado y vendido como aceite de oliva, hecho que tomó trascendencia mundial como "Toxic oil syndrome". Fueron atendidos más de 10.000 pacientes, 842 se internaron con síntomas graves, entre los que se incluían eosinofilia, trombosis vasculares, hipertensión pulmonar, hepatitis tóxica y cardiomiopatías. El síndrome tuvo elevada mortalidad llegando al 20.4% en algunos grupos étnicos (22) siendo respiratoria la principal causa de muerte. Posteriormente casi el 60% de los afectados que sobrevivieron desarrollaron una fase crónica caracterizada por: trastornos musculares (60%), neuropatía periférica motora (32%), Esclerodermia (21.3%), hipertensión pulmonar (8.2%) y hepatopatía crónica (7.3%). En un estudio retrospectivo se observó que 4 de los 842 pacientes internados desarrollaron algún

tipo de glomerulonefritis (23); Las biopsias renales mostraron cambios glomerulares, vasculares, tubulares e intersticiales. Los casos 1 y 3 tenían glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa, en el caso 2 se encontró una glomerulonefritis membranoproliferativa, y el caso 4 tenía una glomerulonefritis extracapilar difusa. Tres casos presentaron lesiones vasculares caracterizadas por cambios degenerativos y proliferación endotelial, infiltración de macrófagos, y la obliteración parcial o completa de la luz vascular por fibrosis mixoide concéntrica. Había signos de necrosis del epitelio tubular con edema intersticial e infiltración linfocítica y eosinófila. Además, en las 22 autopsias realizadas, se encontraron 2 casos de glomeruloesclerosis segmentaria y 17 mostraron lesiones vasculares renales. Esto representa una incidencia de glomerulonefritis de al menos 150 veces superior a la normal (24).

Se realizaron varios estudios de cohorte prospectivo, donde partiendo de pacientes con glomerulonefritis se siguió a través del tiempo la evolución de los pacientes con y sin exposición a hidrocarburos (valiéndose de cuestionarios validados). En 1985 Bell publicó un estudio donde cincuenta pacientes con glomerulonefritis fueron controlados durante 8.7 años. En el seguimiento, 9 de 26 pacientes, que sufrieron una exposición intensa a los hidrocarburos, desarrollaron insuficiencia renal terminal, lo que no se observó en los 24 pacientes con menor exposición a solventes (25). En 1993, Yaqoob, publicó un estudio de 68 pacientes con glomerulonefritis. Fueron evaluados durante 5 años. En el seguimiento, 21 de 29 pacientes con insuficiencia renal progresiva habían estado expuestos a hidrocarburos, mientras que la exposición se observó sólo en 5 de 39 pacientes con función renal estable. Por otra parte, se observó que cuando la exposición se eliminó en estos cinco pacientes, su función renal mejoró (26)

En lo que se refiere a estudios caso-control en 19 de los 24 estudios analizados por el Federal Institute for Occupational Safety and Health (27), se observó asociación significativa entre la exposición a solventes y el desarrollo de glomerulonefritis. Generalmente el grupo de casos consistía en glomerulonefritis primarias, sin evidencia de

manifestaciones sistémicas. Los hidrocarburos eran principalmente combustibles, colas, pinturas, solventes y humo de caño de escape de motor. Yaqoob publicó en 1994 un estudio en pacientes con nefropatía diabética donde observó más rápida evolución a insuficiencia renal terminal en los expuestos a diferentes clases de hidrocarburos (28). En el año 2000 Ravnskov publicó un meta-análisis donde concluye que teniendo en cuenta todos los estudios de casos y controles es evidente la asociación entre exposición en no sólo la aparición de glomerulonefritis, sino su peor evolución si el tóxico no es retirado (29). Por último en el año 2006 se publicó un estudio donde también se encontró la misma asociación esta vez en pacientes nigerianos (30).

Definir qué tipo de relación causal tiene la exposición crónica a hidrocarburos y el desarrollo de glomerulonefritis en humanos es fundamental para poder organizar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento. Si bien por las evidencias revisadas no se pueden desprender respuestas incuestionables, el análisis de causalidad y validez de los datos epidemiológicos ofrece una herramienta valiosa para la práctica clínica cotidiana y sugiere una probable y fuerte asociación, la cual sólo podrá ser validada en humanos con un estudio observacional prospectivo a gran escala.

Conclusiones

Podemos concluir que hasta el momento no existe suficiente evidencia incuestionable que vincule la exposición crónica a hidrocarburos con la iniciación o progresión de enfermedad renal en humanos; sin embargo, la descripción de casos demuestra una fuerte relación etiológica, fisiopatológica y epidemiológica la cual debería estimular la confección de estudios prospectivos adecuados para analizar y profundizar esta asociación.

Bibliografía:

1- Ravnskov U. Hydrocarbon may worsen renal function in glomerulonephritis: A meta-analysis of the case-control studies. *Am J Ind Med* 2000; 37: 599-606.

2 – Reporte de prevalencia e incidencia en diálisis. <https://cresi.incucai.gov.ar/reporte/resumenestadistico/EjecutarConsultaPre.do>

3 – Adler SG and Cohen 2001: Mesangial Proliferative glomerulonephritis. En S Massry and R Glasscock (eds), *Textbook of Nephrology*, 4th edition, pp 717-719, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.

4 –Mastrapasqua S, Martínez M.C, Martínez F, Hendel I, Escobar O. Glomerulopatías primarias en el Hospital Provincial Neuquén. *Nefrología Argentina* 2007; 5:264-270.

5 - Secretaría de Estado de Energía y Minería. Dirección Provincial de Hidrocarburos y Combustibles- Mapa de Áreas Hidrocarburíferas en la Provincia del Neuquén. http://energia3.mec.gov.ar/contenidos/archivos/Reorganizacion/oportunidades_de_inversion/neuquen/Coordenadas/Coordenadas%20texto.pdf.

6 – Yaqoob M, Bell GM, Percy DF, Finn R. Primary glomerulonephritis and hydrocarbon exposure: a case-control study and literature review. *Q J Med* 1992; 83:409-418.

7- Pederen LM. Biological studies in human exposure to and poisoning with organic solvents. *Pharmacol Toxicol* 1987; 3: 1-38.

8-. Sánchez Salguero CA. Intoxicación por hidrocarburos. <Http://www.seup.org/seup/html/g.trabajo/manualIntoxicaciones/capitulo15.pdf>

9 – Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 2001; 345:340-350.

10 -. Kamradt T, Avrion-Mitchison N. Tolerance and Autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344:655-664.

11-Ravnskov U. Experimental glomerulonephritis induced by hydrocarbon exposure: A systematic review. *BMC Nephrology* 2005, 6:15-18

12 -Nakajima H. Tubulo-interstitial nephritis in guinea pigs sensitized to 2,4-dinitrochlorobenzen. *Osaka City Med J* 1981; 27:93-100.

13 - Nakajima H, Nishiwaki S, Shimada I. Induction of anti-tubular and anti-glomerular-basement-membrane antibodies in guinea pigs sensitized to 2,4-dinitrochlorobenzen with reference to tubulo-interstitial and glomerular nephritis. *Osaka City Med J* 1982; 28:59-65.

14 – Bombassei GJ and Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* 1992; 21:141-153.

15- Beirne GJ, Brennan JT. Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents mediated by anti-glomerular ba-

- sement membrane antibody. *Arch Environ Health*. 1972; .25:365-9.
- 16- Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010;363:343-54.
- 17- Salant DJ. Goodpasture's Disease, new secrets revealed. *N Engl J Med* 2010; 363:388-91.
- 18- Gradden CW, Hindell P. Membranous Nephropathy, hydrocarbon exposure and genetic variants of hydrocarbon detoxification- *Q J Med* 2001; 94: 79-87.
- 19- Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 Nov; 38(7):497-506.
- 20- Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population- and clinic-based studies. *Lupus*. 2006;15(11):728-36.
- 21-Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. *Environ Health Perspect*. 1999 Oct;107 Suppl 5:743-8.
- 22-Posada de la Paz M, Philen RM, Abaitua Borda I. Toxic Oil Syndrome: the perspective after 20 years. *Epidemiologic Review* 2001; 23:231-247.
- 23- Navas-Palacios JJ, Usera-Sárraga G, Gil-Martin R. Pathology of the kidney in "toxic oil epidemic syndrome". *J Toxicol Environ Health* 1984; 13: 1-18.
- 24- Ravnskov U. Glomerulonephritis and Chronic Renal Failure - the crucial role of chemical exposure. http://www.ravnskov.nu/human_experiments.htm.
- 25- Bell GM, Doig A, Thomson D, Anderton JL, Robson JS. End-Stage Renal Failure associated with occupational exposure to organic solvents. *Proc ERA-EDTA* 1985; 22: 725-729.
- 26- Yaqoob M, Stevenson A, Mason H, Bell GM. Hydrocarbon exposure and tubular damage: additional factors in the progression of renal failure in primary glomerulonephritis. *Q J Med* 1993; 86: 661-667.
- 27- Voss JU, Roller M, Malsgelsdorf I. Nephrotoxicity of organic solvents. Evaluation of the literature. Federal Institute for Occupational Safety and Health <http://www.baua.de/cae/servlet/contentblob/683288/publicationFile/47100/Gd8.pdf>
- 28- Yaqoob M, Patrick AW, McClelland P, Stevenson A, Mason H, Percy DF, White MC, Bell GM. Occupational hydrocarbon exposure and diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1994; 11: 789-793.
- 29-Ravnskov U. Hydrocarbons may worsen renal function in glomerulonephritis: a meta-analysis of the case-control studies. *Am J Indust Med* 2000; 37: 599-6
- 30- Ishola DA, Arogundade FA, Sanusi A, Akinsola A. Association of hydrocarbon exposure with glomerulonephritis in Nigerians: A case control study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;. 17:82-89.