



Nefropatía inducida por Ácido Aristolóquico. Revisión narrativa.

Wilmer Stalin Sanango Reinoso ¹, Washington Xavier Osorio Chuquitarco ², Santiago David Silva Tobar ³, Octavio José Salgado Ordoñez ⁴

1. Unidad de Nefrología, Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS, Cuenca-Ecuador.
2. Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N 1. Quito-Ecuador.
3. Servicio de Nefrología, Hospital General Docente Ambato-Ecuador.
4. Cátedra de Nefrología, Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Ecuador.

Resumen

Recibido: Noviembre 22, 2023.

Aceptado: Enero 27, 2024.

Publicado: Febrero 23, 2024.

Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

Como citar:

Sanango W, Osorio W, Silva S, Salgado O. Nefropatía inducida por Ácido Aristolóquico. Revisión narrativa. REV SEN 2024;12(1):72-80.

DOI: <http://doi.org/10.56867/74>

Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplantes.

ISSN-L: 2953-6448

Copyright 2024, Wilmer Stalin Sanango Reinoso, Washington Xavier Osorio Chuquitarco, Santiago David Silva Tobar, Octavio José Salgado Ordoñez. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](#), which allows the use and redistribution citing the source and the original author for non-commercial purposes.

Introducción: Los ácidos aristolóquicos contienen un grupo nitrofenanreno carboxílico, pudiendo encontrarlos en hierbas medicinales del género *Aristolochia*. La nefotoxicidad del Ácido Aristolóquico ha sido confirmada en zonas geográficas endémicas como en los Balcanes de Europa y la zona de centroamérica. Los hallazgos clínicos consisten en una nefropatía tubulo intersticial y generalmente pasa desapercibida hasta estadios avanzados de la enfermedad renal crónica.

Objetivo de la revisión: El objetivo de la revisión es describir los principales aspectos fisiopatológicos y establecer los criterios diagnósticos y de tratamiento en pacientes con Nefropatía por Ácido aristolóquico.

Puntos importantes de la revisión: Se han descubierto alrededor de 180 tipos de ácidos aristolóquicos (AAs), los tipos más importantes AAI, AAII, AAIIIa (AA C) y AAIVa (AA D), que se diferencian según la posición de su radical hidroxilo (OH), hidrógeno (H) y metoxilo (OCH₃). La nefropatía inducida por AA se da por lo menos por cinco vías que asocian el agotamiento del glutatión intracelular, daño celular por inducción de apoptosis celular, daño directo del retículo endoplásmico y daño mitocondrial. Esto produce lesión tubular atrófica y fibrosis intersticial, adicionalmente el metabolito tiene efecto neoplásico vesical.

Conclusión: La incidencia de la nefropatía por ácido aristolóquico probablemente sea mucha más alta de lo que se pensaba inicialmente y debe plantearse su existencia en pacientes que debutan con enfermedad renal crónica con un patrón clínico túbulo-intersticial.

Palabras clave:

Nefropatía por ácido aristolóquico, Nefropatía túbulo intersticial, Insuficiencia renal crónica.

* Autor de correspondencia



Nephropathy induced by Aristolochic Acid. A narrative review.

Abstract

Introduction: Aristolochic acids contain a carboxylic nitro phenanthrene group and can be found in medicinal herbs of the genus *Aristolochia*. Their nephrotoxicity has been confirmed in endemic geographic areas such as the Balkans of Europe and the Central American region. The clinical findings consist of tubulointerstitial nephropathy and generally go unnoticed until the advanced stages of chronic kidney disease.

Objective of the review: The aim is to describe the main pathophysiological aspects and establish diagnosis and treatment criteria in patients with Aristolochic Acid Nephropathy.

Essential points of the review: Approximately 180 types of aristolochic acids (AAs) have been discovered, the most critical types AAI, AAII, AAIIIa (AA C) and AAIVa (AA D), which are differentiated according to the position of their hydroxyl radical (OH), hydrogen (H) and methoxyl (OCH₃). AA-induced nephropathy occurs through at least five pathways that associate the depletion of intracellular glutathione, cellular damage due to induction of cell apoptosis, direct damage to the endoplasmic reticulum, and mitochondrial damage. This produces atrophic tubular injury and interstitial fibrosis; the metabolite has a bladder neoplastic effect.

Conclusion: The incidence of aristolochic acid nephropathy is probably much higher than initially thought, and its existence should be considered in patients who present with chronic kidney disease with a tubulo-interstitial clinical pattern.

Keywords:

Aristolochic acid nephropathy, Tubulointerstitial nephropathy, Chronic renal failure.

Los ácidos aristolóquicos pertenecen a los ácidos que contienen un grupo nitrofenanreno carboxílico, pudiendo encontrarlos en hierbas medicinales del género *Aristolochia* y *Asarum* de la familia Aristolochiaceae [1].

Toma importancia las subfamilias *Euglypha* y *Holostylis*, específicos y característicos de Sudamérica y la Aristolochioideae, compuesta por *Aristolochia* con más de 400 especies de zonas tropicales y templadas [2].

En nuestro país esta familia Aristolochiaceae la podemos encontrar principalmente en bejucos o planta de Saragoza (*Aristolochia elegans*) en la región costa y oriente. Se la utiliza ancestralmente para tratar el síndrome diarreico principalmente, sin embargo, otros tipos como la *A. constricta* son usadas empíricamente como antiespasmódico, antihelmíntico y para mordeduras de serpiente y la *A. grandiflora*, otro ejemplar popular, utilizado como útero-tónico [3, 4].

Se han descubierto alrededor de 180 tipos de ácidos aristolóquicos (AAs), los tipos más importantes en este género AAI, AAII, AAIIIa (AA C) y AAIVa (AA D), que se diferencian según la

posición de su radical hidroxilo (OH), hidrógeno (H) y metoxilo (OCH₃) [1].

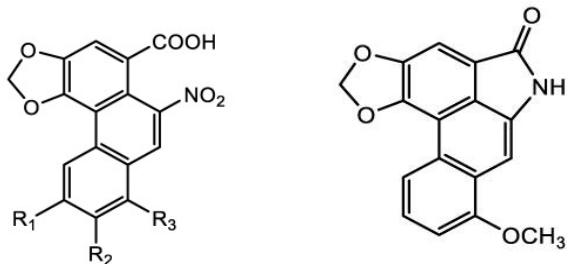
Otro tipo AA que toma importancia en especial en países europeos y asiáticos con los ácidos aristolactámicos (AL), que se diferencia de los AA por su estructura química que contiene el grupo Hidruro de Nitrógeno (NH), a su vez los tipos AL también se diferencian según la posición de su radical hidroxilo (OH) y metoxilo (OCH₃) [1].

Los ácidos aristolóquicos tipo I son los más tóxicos y producen más nefrotoxicidad que otros, en tanto que los tipos I y II producen genotoxicidad [1].

Cinética del ácido aristolóquico

En estudios experimentales realizados en ratas, se logró determinar la presencia de aductos de ADN en diversos órganos incluidos riñones, después de la administración oral de AA [5]. Gracias a estos estudios se permitió dilucidar la farmacocinética de los ácidos aristolóquicos y, por lo tanto, su fisiopatología en la nefropatía por AA [5].

Figura 1. Estructura química del ácido Aristolóquico y Aristolactámico con sus diferentes tipos.



AA I $R_1=H, R_2=H, R_3=OCH_3$

AA II $R_1=H, R_2=H, R_3=H$

AA IIIa (AA C) $R_1=OH, R_2=H, R_3=H$

AA IVa (AA D) $R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3$

AAI: Ácido aristolóquico tipo 1; AAI: Ácido aristolóquico tipo 2; AAII: Ácido aristolóquico tipo 3a; AA IVa: Ácido aristolóquico tipo 4a; R1: Radical 1; NH: Hidruro de nitrógeno; OH: radical hidroxilo; OCH3: Metoxilo; NO2: Dióxido de nitrógeno; COOH: Grupo carboxilo.

Tomado de: Zhang SH, et al. Comparative Analysis of Aristolochic Acids in Aristolochia Medicinal Herbs and Evaluation of Their Toxicities. *Toxins* (Basel). 2022 Dec 16;14(12):879. doi: 10.3390/toxins14120879.

Absorción

Después de ser liberado los AA en ratas de experimentación, se evidencia una absorción desde el sistema digestivo del roedor desde estómago a intestino y posteriormente a sangre [5].

Distribución

Por técnicas moleculares se logró encontrar AA y aductos de ADN (unión de AA a material genético) en diversos órganos como riñón, estómago, hígado, intestino, bazo y pulmón [5].

Metabolismo

En el metabolismo intervienen varios procesos enzimáticos a nivel hepático con el propósito de bio activar el AA, dentro de los más importantes están: nicotinamín adenin dinucleótido fosfato citóslico (NADPH), quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), citocromo microsomal P450 (CYP), CYP1A1, CYP1A2, microsoma renal NADPH: CYP oxidoreductasa (POR) y prostaglandina H sintasa [5].

La nitrorreducción de los AAI y AAII conduce a la formación de N-hidroxiaristolactámico que pueden transformarse en iones de nitrenio aristolactámico, una especie reactiva que reacciona con grupos amino exocíclicos de bases purínicas del ADN para generar aductos de ADN (ADN AA) [5]. Estos aductos incluyen 7-(desoxiadenosina-N6-yl) aristolactámico I o II (dA-AAI o dA-AAII) y 7-(desoxiguanosina-N2-yl) aristolactámico I o II (dG-AAI o dG-AAII) [5, 6].

Eliminación

Finalmente, el proceso de desintoxicación del ácido aristolóquico se genera mediante su oxidación producida en el hígado gracias a las

enzimas catalizadoras CYP1A1, CYP1A2 y CYP2C, lo que da como resultado productos de eliminación como el ácido aristoloquico Ia [5].

Otro producto de eliminación que permite su desintoxicación es la formación de A-Aristolactamico (AL I) a nivel hepático por las enzimas NQO1 y CYP1A1/CYP1A2, el cual se excreta [5].

Por último, a través del N-Hidroxiaristostolactamico I a nivel hepático se puede generar una reacción de transposición de Bamberg, que es una reacción orgánica de transposición de hidrogeniones para generar 7-Hidroxi aristolactámico I otro producto de eliminación [5, 6].

Estos aductos de ADN son capaces de producir transversiones de purinas y pirimidinas en los genes, demostrándose este tipo de mutación a nivel del gen supresor tumoral p53 razón por la cual el ácido aristolóquico está vinculado con el desarrollo de algunos tipos de cánceres, en especial en donde se acumulan, como por ejemplo en el tejido de la vejiga [1, 5].

Se ha demostrado además que pueden existir aductos de ácido aristolóquico con el ARN (ARN-AA), lo que incrementa el poder mutagénico del ácido aristolóquico y también su nefrotoxicidad [7].

Fisiopatología de la nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico.

La nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico (NiAA) se produce en primera instancia por el resultado del metabolismo hepático del AAI mencionado anteriormente, mediante enzimas nitroreductoras (NQO1 y CYP1A1/CYP1A2) con la consecuente generación de N-Hidroxiaristolactámico I y a partir de este a Ion Nitrenio Aristolactámico I, el precursor de los aductos de ADN (dA-AAI o dA-AAII) y (dG-AAI o dG-AAII) que causan daño no solo en el tejido renal, si no a nivel vesical [8].

Sin embargo, estudios experimentales en ratas han permitido dilucidar la existencia de otro tipo de enzimas hepáticas que generan también estos aductos de ADN y además otros componentes metabólicos que son directamente más nefrotóxicos [5, 8].

Estas enzimas son las sulfotransferasas (SULTs) que actúan después de la reacción de nitro reducción del AAI en N-Hidroxiaristolactámico I a nivel hepático y usan este sustrato para generar N-sulfato aristolactámico (AL-NOSO3H), el cual provoca nefrotoxicidad directa [8].

AL-NOSO3H es transportado fuera del hígado por el transportador de proteína asociada a multi droga resistencia (PMR) e ingresa al riñón mediante los transportadores de aniones orgánicos (TAOs) [5, 8].

Los TAOs de tipo 1,3 y 4 están directamente implicados en el transporte del nefrotóxico AL-NOSO3H hacia el túbulos contorneado proximal, por encontrarse en el polo basolateral de estas células y el TAOs tipo 4 en el polo apical [8]. De esta forma se produce un incremento de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno reactivo (ROS/RNS) en el túbulos proximal y después de forma general, generando estrés oxidativo a nivel celular con el consiguiente daño del ADN y como resultado final, la activación de la apoptosis celular mediante la activación de cinco vías.

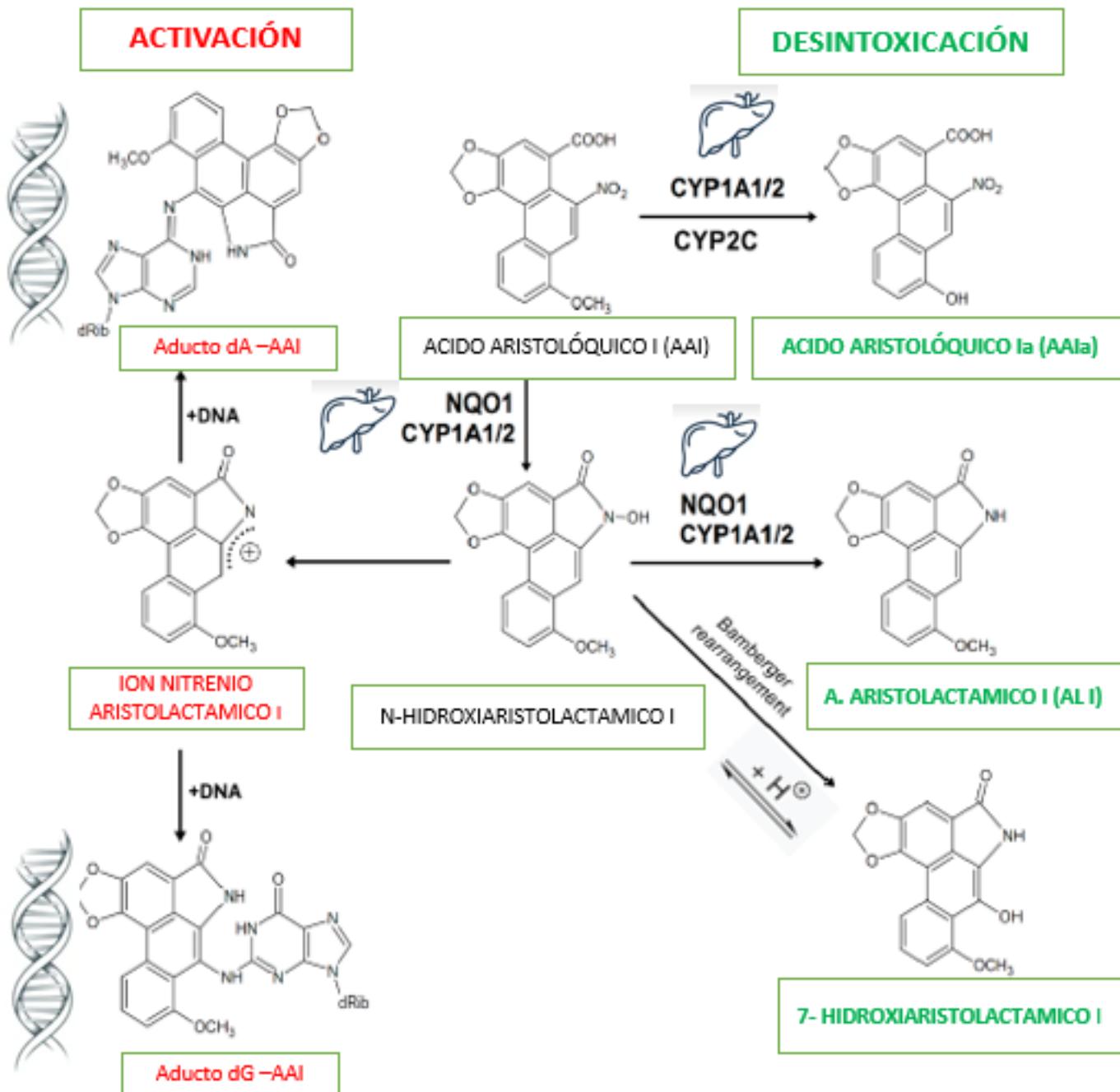


Figura 2. Farmacocinética del ácido aristolóquico

Tomado de: Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb; 10(21)(3):1157. doi: 10.3390/ijms21031157. PMID: 32050524; PMCID: PMC7043226

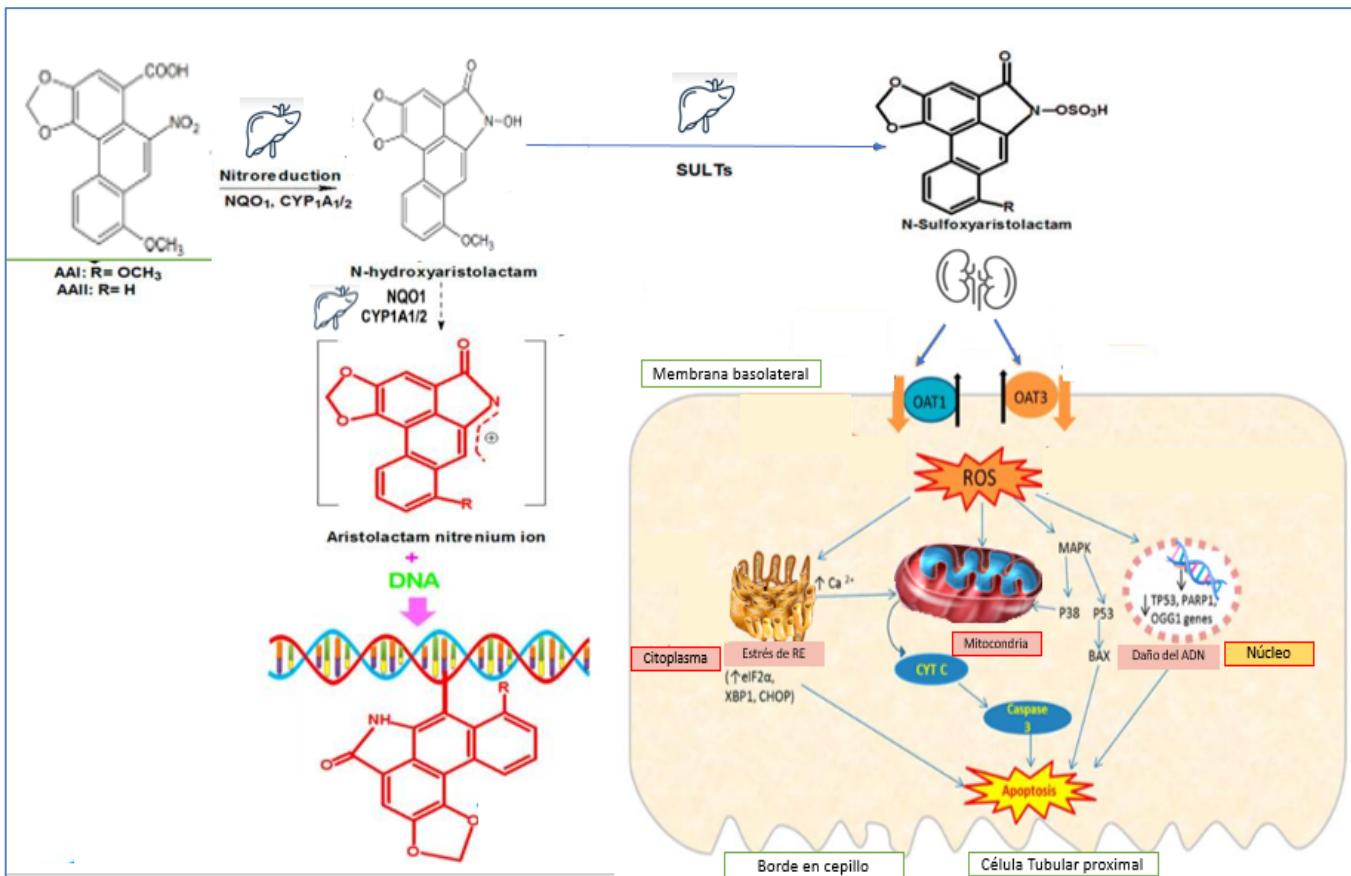


Figura 3. Vías de inducción de la Nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico.

Tomado y modificado de: Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb; 10(21):1157. doi: 10.3390/ijms21031157. PMID: 32050524; PMCID: PMC7043226.

Primera vía: Señalización de la proteína quinasa-quinasa activada por mitógenos/quinasas reguladas por señales extracelulares 1/2 (MEK/ERK1/2) y el agotamiento del glutatión intracelular. (GSH), con el consiguiente daño celular por inducción de apoptosis celular [9].

Segunda vía: Según varios estudios experimentales en animales y en cultivos celulares producida por el daño directo del retículo endoplásmico (RE), que conduce a un aumento de Ca²⁺ intracelular, que a su vez afectan las mitocondrias, activando la apoptosis por vía mitocondrial (liberación de citocromo C (Cyt C) que activa la caspasa-3) [5].

Tercera vía: El daño directo del RE produce también un aumentando del complejo proteico denominado factor de iniciación eucariota-2α (eIF2α), proteína homóloga a la proteína de unión al potenciador de CCAAT (CHOP) y proteína 1 de unión a la caja X; OGG1 (XPB1), que puede inducir también apoptosis celular [5].

Cuarta vía: AAI activa también la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que a su vez activa p38 que induce apoptosis por

vía de activación mitocondrial y p53 que induce la apoptosis por activación de la vía BAX [9].

Quinta vía: Por daño mitocondrial directo, produciendo que las mitocondrias que liberen citocromo C (Cyt C) que activa la caspasa-3 provocando apoptosis celular por esta vía [5].

A todo este proceso de apoptosis, se suma el desarrollo de inflamación y fibrosis del tejido renal, puesto que estudios experimentales como el de Debelle y col. realizado en ratas, demostraron la presencia de células polimorfonucleares en las lesiones renales de aquellas a las que fueron expuestas a ácido aristolóquico [10].

Un estudio similar demostró que la acumulación de monocitos/macrófagos y células T CD8+ a nivel peritubular de forma progresiva, estaba vinculado con el proceso principal del desarrollo de necrosis y atrofia tubular transitoria, vinculando de esta forma al ácido aristolóquico como el responsable de la fase de fibrosis tubulointersticial [11].

Los estudios experimentales realizados en pez cebra, además demostraron la presencia de interleucinas en el tejido renal de ratas, demostrando una regulación positiva de la expresión de genes proinflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), la ciclooxygenasa (COX-2), la mieloperoxidasa (MPO) e interleucina 1 beta (IL-1β), de manera similar, un aumento en la expresión del ARNm renal de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-1 β y TNF α en estudios en ratones [12, 13].



Recientemente, se ha informado que el inflamasoma NLRP3, un complejo proteico multimérico que inicia una forma inflamatoria de muerte celular, está implicado en la nefrotoxicidad mediada por ácido Aristolóquico [14].

Histología de la nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico

En un estudio transversal, en el cual se extrajo ADN de la corteza renal y de tejido tumoral urotelial de 67 pacientes que se sometieron a nefro ureterectomía por carcinomas del tracto urinario superior y residían en regiones donde la nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico era endémica (nefropatía endémica de los Balcanes) se determinó los siguientes cambios histológicos [15] (Tabla 1).

Se demostró también que los aductos de ácido aristolactamico-ADN se concentran en la corteza renal, lo cual podría servir como un biomarcador de exposición a ácido aristolóquico [15].

En el caso de los tumores, los más prevalentes fueron a nivel de pelvis renal, seguidos de uréter, pelvis renal y uréter, por último uréter y vejiga [15].

Métodos diagnósticos de la nefropatía por Ácido Aristolóquico (NAA)

El diagnóstico de Nefropatía por ácido aristolóquico, parte de la sospecha clínica del uso de sustancias herbales que pueden contener ácido aristolóquico entre sus compuestos. La manera de presentación de la nefropatía asociada a ácido aristolóquico está en dependencia del tiempo de exposición al AA, (Tabla 2).

La presentación clínica de la NAA, no es específica y la mayoría de las veces se evidencia elevación de creatinina en una evaluación de rutina, durante su evolución algunos pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial, anemia a medida que progres a ERC y disminución de la tasa de filtrado glomerular, la disfunción del túbulos proximal puede verse evidenciada por presencia de glucosuria con glicemia normal y proteinuria leve en el uroanálisis. El sedimento urinario puede demostrar piuria estéril, cilindros leucocitarios. El 50 % de los casos en la ecografía renal se evidencia riñones disminuidos de tamaño con contornos irregulares (Figura 1) [17].

Para confirmar el diagnóstico de NAA se realiza por biopsia renal, los estudios han demostrado compromiso importante del túbulos renal acompañado de fibrosis y degeneración celular, borramiento de la membrana basal tubular causando una fibrosis intersticial, progresiva, los glomérulos en las fases agudas de la enfermedad pueden estar respetados , sin embargo se han reportado colapso endocapilar y compromiso de la membrana basal en fases avanzadas de la enfermedad [18].

El análisis fitoquímico de los compuestos herbales con sospecha de contener ácido aristoloquico, así como la identificación de aductos de ADN en el tejido renal, puede identificarse por métodos que

incluyen espectrometrías de masas, y cromatografía líquida de alto rendimiento, ya que los aductos de ADN pueden persistir hasta por 20 años luego de la exposición al AA, es importante hacer un diagnóstico acertado de NAA, ya que la exposición prolongada puede causar altas tasas de malignidad y complicar el futuro en miras de trasplante renal [19].

La incidencia de la nefropatía por ácido aristoloquico probablemente sea mucha más alta de lo que se pensaba inicialmente, especialmente en regiones de Asia [20], fue reportado por primera vez en una corte de más de 100 pacientes en Bélgica, que tomaron pastillas adelgazantes que contenían hierbas chinas (*Aristolochia fanchi*) [21]. Se han establecido criterios diagnósticos para NAA, las cuales se presentan en la Tabla 3 [22].

Tabla 1. Histología de la Nefrotoxicidad inducida por ácido aristolóquico.

Tejido	Alteración
Glomerulos	Cambios isquémicos leves (condensación y simplificación)
Túbulos	Atrofia tubular en especial T. proximales
Intersticio	Fibrosis intersticial
Vasos sanguíneos	Cambios escleróticos inespecíficos

Tabla 2. Daño renal asociado a la exposición a Ácido Aristolóquico.

Síndrome	Exposición a AA	Dosis AA	Progresión a ERC	Malignidad
ERC	Crónica	Dosis bajas al día	< a 2 años	Alta prevalencia
LRA	Aguda	Dosis altas al día	1 a 7 años	Prevalencia Modera
Disfunción tubular	Aguda	Dosis bajas al día	Se desconece	Se desconece

ERC: Enfermedad Renal Crónica. LRA: Lesión Renal Aguda, AA: Ácido Aristóloquico.

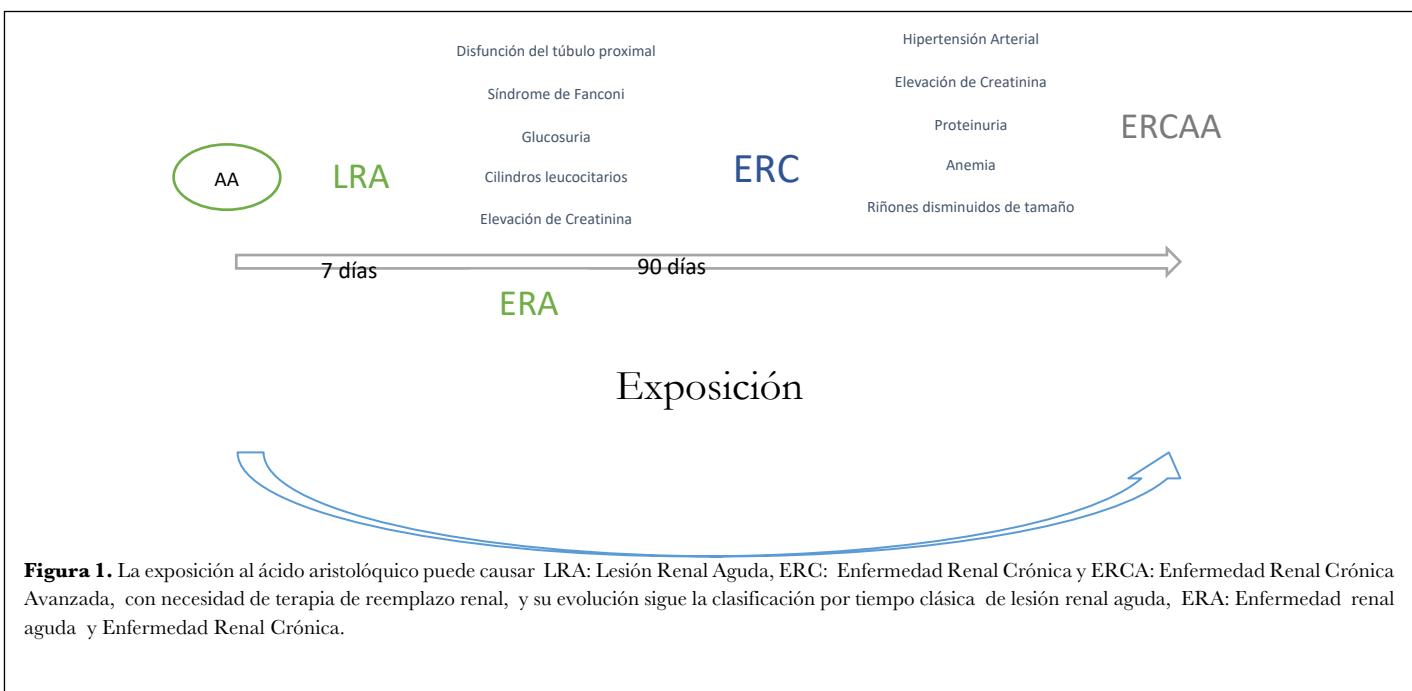


Figura 1. La exposición al ácido aristolóquico puede causar LRA: Lesión Renal Aguda, ERC: Enfermedad Renal Crónica y ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada, con necesidad de terapia de reemplazo renal, y su evolución sigue la clasificación por tiempo clásica de lesión renal aguda, ERA: Enfermedad renal aguda y Enfermedad Renal Crónica.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para Nefropatía por Ácido Aristoloquico
TFGe < a 60 ml / min / 1.732

Dos de los siguientes criterios:

- Fibrosis del túbulo intersticio con disminución de la corteza renal
- Ingestión conocida de compuestos con AA identificado por análisis fitoquímico
- Presencia de Aductos de ADN de AA, en el tejido renal y ureteral.

AA: Ácido aristoloquico. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimada, Aductos de ADN: modificaciones químicas del ADN que impide la replicación del ADN y pueden provocar replicaciones anormales y mutaciones.

Tratamiento

El tratamiento se realiza según el estadio clínico de la enfermedad renal crónica, debido a que es una enfermedad que se presenta con la forma clínica de nefropatía túbulo intersticial, la diuresis permanece constante, no se presenta hipertensión arterial por el control de volumen a través de la pérdida de agua y el paciente permanece asintomático hasta el estadio más avanzado de la enfermedad renal. Los pacientes debutan con valores de urea y creatinina con promedios más altos que cualquier paciente que debuta con una nefropatía glomerular. No hay antídotos disponibles contra el Ácido Aristolóquico.

Parece recomendable el uso de esteroides, en fases iniciales de la enfermedad renal crónica, en estadios 1 a 3. Si se identifica la

ingesta de Ácido Aristolóquico se debe obtener la muestra para el análisis bioquímico. El tratamiento específico no existe, si el paciente tiene necesidad de terapia sustitutiva debe realizarse de la forma convencional. Se requiere terapia psicológica con el objetivo llegar a la aceptación de la terapia dialítica y lograr educación del paciente [23].

Conclusión

La incidencia de la nefropatía por ácido aristoloquico probablemente sea mucha más alta de lo que se pensaba inicialmente y debe plantearse su existencia en pacientes que debutan con enfermedad renal crónica con un patrón clínico túbulo-intersticial.

Abreviaturas

NAA: Nefropatía por ácido aristolóquico.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Wilmer Stalin Sanango Reinoso: Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación.

Washington Xavier Osorio Chuquitarco: Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Santiago David Silva Tobar: , Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Octavio José Salgado Ordoñez: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.



Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

El estudio fue autofinanciado por los autores.

Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente, pero pueden ser compartidos con una solicitud académica.

Declaraciones

Referencias

1. Zhang SH, Wang Y, Yang J, Zhang DD, Wang YL, Li SH, Pan YN, Zhang HM, Sun Y. Comparative Analysis of Aristolochic Acids in Aristolochia Medicinal Herbs and Evaluation of Their Toxicities. *Toxins (Basel)*. 2022 Dec 16;14(12):879. doi: [10.3390/toxins14120879](https://doi.org/10.3390/toxins14120879). PMID: 36548776; PMCID: PMC9783648.
2. Berjano Pérez R, Arista M, Ortiz P, Talavera S. Biología de la reproducción de dos especies mediterráneas de aristolocha. (Tesis doctoral inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2006. IDUS: [11441](#).
3. Parrales Alay, Villamar J. Estudio de los alcaloides presentes en el bejuco de la saragoza (aristolochia elegans). *Revista Universidad De Guayaquil*, 2022;134(1),67–81. doi: [10.53591/rug.v134i1.1418](https://doi.org/10.53591/rug.v134i1.1418).
4. Huebla Q, Contero F. Extracción aislamiento y purificación de alcaloides del extracto del tallo de zaragosa (Aristolochia elegans). Tesis de grado presentado para optar al grado académico de: BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO. Riobamba- Ecuador 2016. Despace ESPOCH: [4987](#).
5. Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 10;21(3):1157. doi: [10.3390/ijms21031157](https://doi.org/10.3390/ijms21031157). PMID: 32050524; PMCID: PMC7043226.
6. Stiborová M, Bártá F, Levová K, Hodek P, Schmeiser HH, Arlt VM, Martínek V. A Mechanism of O-Demethylation of Aristolochic Acid I by Cytochromes P450 and Their Contributions to This Reaction in Human and Rat Livers: Experimental and Theoretical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2015 Nov 18;16(11):27561-75. doi: [10.3390/ijms161126047](https://doi.org/10.3390/ijms161126047). PMID: 26593908; PMCID: PMC4661905.
7. Leung EM, Chan W. Comparison of DNA and RNA Adduct Formation: Significantly Higher Levels of RNA than DNA Modifications in the Internal Organs of Aristolochic Acid-Dosed Rats. *Chem Res Toxicol*. 2015 Feb 16;28(2):248-55. doi: [10.1021/tx500423m](https://doi.org/10.1021/tx500423m). PMID: 25555167.
8. Chang SY, Weber EJ, Sidorenko VS, Chapron A, Yeung CK, Gao C, Mao Q, Shen D, Wang J, Rosenquist TA, Dickman KG, Neumann T, Grollman AP, Kelly EJ, Himmelfarb J, Eaton DL. Human liver-kidney model elucidates the mechanisms of aristolochic acid nephrotoxicity. *JCI Insight*. 2017 Nov 16;2(22):e95978. doi: [10.1172/jci.insight.95978](https://doi.org/10.1172/jci.insight.95978). PMID: 29202460; PMCID: PMC5752374.
9. Yu FY, Wu TS, Chen TW, Liu BH. Aristolochic acid I induced oxidative DNA damage associated with glutathione depletion and ERK1/2 activation in human cells. *Toxicol In Vitro*. 2011 Jun;25(4):810-6. doi: [10.1016/j.tiv.2011.01.016](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.01.016). Epub 2011 Feb 12. PMID: 21300145.
10. Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG, Garbar CH, Vienne AR, Salmon IJ, Deschondt-Lanckman MM, Vanherweghem JL. Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Feb;13(2):431-436. doi: [10.1681/ASN.V132431](https://doi.org/10.1681/ASN.V132431). PMID: 11805172.
11. Pozdzik AA, Salmon IJ, Debelle FD, Decaestecker C, Van den Branden C, Verbeelen D, Deschondt-Lanckman MM, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid induces proximal tubule apoptosis and epithelial to mesenchymal transformation. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):595-607. doi: [10.1038/sj.ki.5002714](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002714). Epub 2007 Dec 19. PMID: 18094681.
12. Ding YJ, Chen YH. Developmental nephrotoxicity of aristolochic acid in a zebrafish model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 May 15;261(1):59-65. doi: [10.1016/j.taap.2012.03.011](https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.03.011). Epub 2012 Mar 28. PMID: 22472514.
13. Jadot I, Colombaro V, Martin B, Habsch I, Botton O, Nortier J, Declèves AE, Caron N. Restored nitric oxide bioavailability reduces the severity of acute-to-chronic

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No requerida para revisiones narrativas.

Consentimiento para publicación

No se requiere para estudios que no publican fotografías de pacientes, tomografías, estudios de radiografías.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Información de los autores

No aplica.



- transition in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. *PLoS One.* 2017 Aug 23;12(8):e0183604. doi: [10.1371/journal.pone.0183604](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183604). PMID: 28832640; PMCID: PMC5568239.
14. Wang S, Fan J, Mei X, Luan J, Li Y, Zhang X, Chen W, Wang Y, Meng G, Ju D. Interleukin-22 Attenuated Renal Tubular Injury in Aristolochic Acid Nephropathy via Suppressing Activation of NLRP3 Inflammasome. *Front Immunol.* 2019 Sep 24;10:2277. doi: [10.3389/fimmu.2019.02277](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02277). PMID: 31616439; PMCID: PMC6768973.
15. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, Miller F, Edwards KL, Nikolić J, Tomić K, Slade N, Brdar B, Turesky RJ, Stipaničić Ž, Dittrich D, Grollman AP, Dickman KG. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(6):559-67. doi: [10.1038/ki.2011.371](https://doi.org/10.1038/ki.2011.371). Epub 2011 Nov 9. PMID: 22071594; PMCID: PMC3560912.
16. Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Jan;12(1):81-6. doi: [10.1093/ndt/12.1.81](https://doi.org/10.1093/ndt/12.1.81). PMID: 9027778.
17. Yang L, Su T, Li XM, Wang X, Cai SQ, Meng LQ, Zou WZ, Wang HY. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):292-8. doi: [10.1093/ndt/gfr291](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr291). Epub 2011 Jun 30. PMID: 21719716.
18. Han J, Xian Z, Zhang Y, Liu J, Liang A. Systematic Overview of Aristolochic Acids: Nephrotoxicity, Carcinogenicity, and Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2019 Jun 11;10:648. doi: [10.3389/fphar.2019.00648](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00648). PMID: 31244661; PMCID: PMC6580798.
19. Schmeiser HH, Nortier JL, Singh R, Gamboa da Costa G, Sennesael J, Cassuto-Viguier E, Ambrosetti D, Rorive S, Pozdzik A, Phillips DH, Stiborova M, Arlt VM. Exceptionally long-term persistence of DNA adducts formed by carcinogenic aristolochic acid I in renal tissue from patients with aristolochic acid nephropathy. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15;135(2):502-7. doi: [10.1002/ijc.28681](https://doi.org/10.1002/ijc.28681). PMID: 24921086.
20. Zhang Q, Luo P, Chen J, Yang C, Xia F, Zhang J, Tang H, Liu D, Gu L, Shi Q, He X, Yang T, Wang J. Dissection of Targeting Molecular Mechanisms of Aristolochic Acid-induced Nephrotoxicity via a Combined Deconvolution Strategy of Chemoproteomics and Metabolomics. *Int J Biol Sci.* 2022 Feb 21;18(5):2003-2017. doi: [10.7150/ijbs.69618](https://doi.org/10.7150/ijbs.69618). PMID: 35342337; PMCID: PMC8935225.
21. Debelle FD, Vanherwegen JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(2):158-69. doi: [10.1038/ki.2008.129](https://doi.org/10.1038/ki.2008.129). Epub 2008 Apr 16. PMID: 18418355.
22. Gökmén MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, Simmonds MS, Cook HT, Vanherwegen JL, Nortier JL, Lord GM. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 19;158(6):469-77. doi: [10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00006). PMID: 23552405.
23. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017 Apr;32(4):577-587. doi: [10.1007/s00467-016-3394-5](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3394-5). Epub 2016 May 7. PMID: 27155873; PMCID: PMC5099107.

DOI: Digital Object Identifier. **PMID:** PubMed Identifier.

Nota del Editor

REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.