

# Nefrotoxicidad inducida por medicamentos

*Carlos Alberto Calderón-Ospina \**  
*Ginna Melissa Guzmán-Ramírez \*\**  
*Juan Camilo Sarmiento-Monroy \*\*\**  
*Danney Loreyni Gómez-Angulo \*\*\*\**  
*Angélica Yasmín Joya-Higuera \*\*\*\**  
*Luisa Fernanda Ríos-Barajas \*\*\*\**  
*Jenny Paola Romero-Soler \*\*\*\**  
*Katiana Victoria Rosado-Sierra \*\*\*\**  
*Jenyffer Nathalie Soler-Barrera \*\*\*\**

## RESUMEN

La presente revisión incluye la descripción de los diferentes tipos de nefrotoxicidad inducida por medicamentos de acuerdo a su clasificación histopatológica, mecanismo de generación, presentación clínica y medicamentos más frecuentemente implicados. Para esta revisión fue realizada una búsqueda sistemática en el Index Medicus de artículos relacionados publicados a partir de 1999, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a su pertinencia. La nefrotoxicidad inducida por medicamentos es un hallazgo de gran importancia clínica, debido a su alta frecuencia y potencial severidad, así como al desconocimiento de medidas preventivas en muchos casos. Las principales alteraciones renales producidas por medicamentos se pueden clasificar histopatológicamente, según la función renal alterada. De este modo, se encuentra la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial, la lesión glomerular y las alteraciones vasculares, que a su vez incluyen la microangiopatía trombótica, la aterosclerosis y la vasculitis. Finalmente, se hace una revisión de algunos medicamentos de uso habitual con alto potencial de nefrotoxicidad, haciendo énfasis en las recomendaciones de uso clínico dirigidas a optimizar la seguridad renal de estos productos. (MÉD.UIS. 2011;24(1):65-85)

Palabras clave: Toxicidad de medicamentos. Riñón. Lesión renal aguda. Insuficiencia renal crónica. Enfermedad medicamentosa. Efecto secundario.

## SUMMARY

### Drug-induced nephrotoxicity

This review includes a description of the different types of drug-induced nephrotoxicity (DIN) according to histopathologic classification, generation mechanism, clinical presentation and drugs most frequently involved. For this review, a systematic search was conducted in the Index Medicus for articles published since 1999, which were selected according to their relevance. The DIN is a finding of major clinical importance due to their high frequency and potential severity, and the lack of preventive measures in many cases. The main renal impairments caused by drugs can be classified histopathologically according to altered renal function. Thus, there is the acute tubular necrosis, interstitial nephritis, glomerular injury and vascular changes that in turn include thrombotic microangiopathy, atherosclerosis and vasculitis. Finally, some commonly used drugs with high potential for nephrotoxicity are reviewed, with emphasis on recommendations for clinical use to optimize the renal safety of these products.

(MÉD.UIS. 2011;24(1)65-85).

Key words: Drug toxicity. Kidney. Acute renal injury. Chronic renal insufficiency. Medicamentous disease. Secondary effect.

\* MD Cirujano. MsC Ciencias: Farmacología. Profesor Asistente de Carrera y Coordinador. Unidad de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

\*\*Estudiante de XII semestre de Medicina. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

\*\*\*Estudiante de IX semestre de Medicina. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Carlos Alberto Calderón-Ospina. Dirección: Carrera 24 N° 63C – 69. Bogotá, Colombia.

email: carlos.calderon@urosario.edu.co

Artículo recibido el 23 de Noviembre de 2010 y aceptado para publicación el 13 de abril del de 2011

## INTRODUCCIÓN

Los riñones son un blanco frecuente en el cual muchos de los medicamentos que se usan en la práctica clínica pueden ejercer un daño significativo en su estructura y por lo tanto en su función. Otros medicamentos, por su parte, pueden generar una nefrotoxicidad de carácter funcional. Es importante resaltar que al ser la función renal uno de los mecanismos más importantes de eliminación de fármacos, los riñones son particularmente susceptibles a la lesión inducida por medicamentos. Por esta razón, se deben conocer más a fondo los mecanismos por los cuales estos funcionan y alteran la arquitectura renal, con el fin de prevenir la aparición de efectos adversos. Las principales alteraciones que se producen en el riñón se pueden clasificar según su histopatología en: enfermedad túbulo - intersticial, enfermedad glomerular y enfermedad vascular, las cuales van a tener diferentes manifestaciones clínicas de acuerdo a la región del riñón alterada. También se han podido demostrar algunos factores de riesgo dependientes del paciente que pueden favorecer la aparición de estas patologías, como son una edad mayor de 60 años, insuficiencia renal coexistente (tasa de filtración glomerular menor o igual a 60 ml/min por 1,76 m<sup>2</sup>), disminución del volumen intravascular, exposición a otras nefrotoxinas, diabetes, falla cardíaca y sepsis<sup>1</sup>.

Resulta difícil conocer los datos epidemiológicos actuales en Colombia en cuanto a toxicidad renal causada por los medicamentos, debido a que no se han realizado

estudios recientes que demuestren las cifras reales de estas. Sin embargo, Kleinknecht D y colaboradores en 1987 y Kaloyandes GJ y colaboradores en 2001, demostraron que la incidencia de nefrotoxicidad inducida por antibióticos supera el 36%. Por otro lado, Meyrier A, en 1994 realizó una revisión de la información desde el año 1975 a 1989, que evidencia una tasa de incidencia de daño renal causado por medio de contraste del 3,7% a 70%, con un promedio de 10,2%<sup>3</sup>.

La presente revisión incluye una descripción inicial de los diferentes tipos de nefrotoxicidad inducida por medicamentos (NIM) de acuerdo a su clasificación histopatológica estableciendo su definición, mecanismo de generación y presentación clínica. En la segunda parte del artículo, se realiza una revisión exhaustiva de los medicamentos más frecuentemente implicados en la generación de daño renal como reacción adversa al medicamento con énfasis en la fisiopatología del efecto adverso.

## METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la presente revisión se realizó una búsqueda de artículos en el Index Medicus, empleando los términos de búsqueda “*Acute drug-induced renal failure*” OR “*Chronic drug-induced renal disease*”, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a su fecha de publicación para un total de 302 artículos. Como criterio de inclusión se tomó la publicación del artículo a partir de 1999, siendo excluidos de la presente revisión los artículos que no correspondieran a artículos originales o de revisión (p.ej. cartas al editor, artículos de

opinión, etc.). Después de revisar el resumen de los 302 artículos identificados (cuando éste se encontraba disponible), fueron seleccionados 53 de acuerdo a su pertinencia y fecha más reciente de publicación.

## **ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS**

### **NECROSIS TUBULAR AGUDA**

Se define como una falla renal aguda y daño tubular en ausencia de una patología vascular o glomerular significativa<sup>1</sup>. Se ha visto que las células más afectadas al efecto tóxico de los fármacos son las del túbulo proximal, esto debido a la función que cumplen en la concentración y reabsorción del filtrado glomerular al exponerse a altos niveles de toxinas circulantes<sup>1</sup>. Tanto la toxicidad celular como la alteración del flujo sanguíneo renal, pueden afectar el epitelio tubular; sin embargo la magnitud del daño depende en gran medida de la dosis del medicamento que ha sido empleada<sup>2</sup>.

La necrosis tubular aguda se puede clasificar en dos categorías: isquémica o tóxica. Sin embargo, esta clasificación no es de gran ayuda, ya que el hallazgo en la patología no es específico para cada una de ellas, aunque generalmente la variante tóxica tiende a ser más severa y extensa<sup>2</sup>. De esta forma la lesión puede ser de carácter tubular, vascular o isquémico<sup>2</sup>.

La etiología y la patogénesis de los medicamentos que inducen daño tubular son variables, ya que dependen del agente y de su metabolismo. Por ejemplo, los aminoglucósidos alteran específicamente el túbulo proximal, mientras que otros como el litio lesionan el túbulo distal.

Adicionalmente, algunos fármacos pueden interferir en procesos metabólicos celulares como la función mitocondrial y el metabolismo oxidativo, generando alteración en los lisosomas y en la síntesis de proteínas, entre otros factores. De esta forma, los radicales libres producidos por el metabolismo de algunos fármacos pueden interactuar con los

lípidos, produciendo así daño en la membrana de las células del epitelio tubular, o con proteínas, alterando la actividad enzimática.

Por otra parte el uso de fármacos que afectan la hemodinamia renal al generar vasodilatación preferencial de la arteriola eferente renal, con el consecuente compromiso de la filtración glomerular en casos particulares (p.ej. disminución aguda del volumen intravascular, estenosis bilateral de las arterias renales) puede llevar a necrosis tubular aguda<sup>4</sup>.

Finalmente, siendo también el caso de los aminoglucósidos, está descrita la necrosis tubular aguda secundaria al depósito de fármacos al interior del túbulo renal induciendo necrosis de las células tubulares. Otros fármacos implicados con este mecanismo de lesión incluyen a la anfotericina, el cisplatino, la ciclosporina y los medios de contraste radiológico<sup>4</sup>.

### **NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL**

Se define como una patología inflamatoria que se desarrolla en el intersticio renal y los túbulos renales, que puede cursar con alteraciones en el intersticio, como edema o fibrosis y en los tubulos, como daño tubular agudo o atrofia. Esta a su vez puede dividirse en aguda o crónica:

Aguda: Las dos terceras partes de los pacientes que manifiestan esta patología se relacionan con el consumo de medicamentos. Clínicamente se manifiesta con signos de hipersensibilidad severa, como erupciones cutáneas, fiebre y eosinofilia, las cuales se presentan en promedio en la segunda o tercera semana de iniciado el tratamiento con el fármaco inductor.

El mecanismo por el cual los medicamentos inducen la nefritis es de carácter inmunológico, puesto que los fármacos se comportan como haptenos que, al unirse a componentes de la membrana basal o de la matriz intersticial, generan una respuesta inflamatoria que incluye la activación de linfocitos y la alteración de la estructura renal, llevando así al desarrollo de

una insuficiencia renal aguda<sup>4</sup>. En el tratamiento de la nefritis intersticial aguda, es necesario realizar diálisis en un tercio de los pacientes. La mayoría de ellos se recupera adecuadamente después del retiro de la neurotoxina, pero en más de la tercera parte de casos la insuficiencia renal sigue progresando a pesar del retiro del fármaco causante. La recuperación de la función renal puede tomar varios meses y depende del tiempo que haya persistido la falla renal antes de ser diagnosticada. Es posible emplear corticoides sistémicos en pacientes que no se han recuperado después de 10 días de haber retirado el medicamento sospechoso, con la intención de acortar el tiempo de recuperación<sup>6</sup>.

Crónica: los pacientes presentan una disminución gradual de la función renal, acompañada de un incremento marcado en los niveles de creatinina sérica. Este daño está asociado con la liberación crónica de citoquinas que activan células de la inflamación, que van a promover la aparición de fibrosis intersticial y posteriormente isquemia, terminando finalmente en daño renal crónico. Pocos fármacos están relacionados con la aparición de esta alteración, principalmente el litio, analgésicos y la ciclosporina, los cuales serán detallados más adelante<sup>4,5</sup>.

#### ENFERMEDAD GLOMERULAR

Los medicamentos pueden afectar los glomérulos ya sea por efectos tóxicos, de los cuales el mecanismo exacto no se conoce, o por causar glomerulonefritis. El efecto tóxico incluye no solamente disminuciones en la tasa de filtración glomerular mediadas por mecanismos hemodinámicos, sino también el síndrome nefrótico inducido por fármacos, que no parece tener una base inmunológica y que puede ser originado por el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Las sales de oro y la penicilamina generalmente producen proteinuria, cuyo mecanismo es desconocido. Los pacientes que reciben estos fármacos necesitan monitoreo de proteínas urinarias para detectar tempranamente este efecto adverso que puede revertirse con la discontinuación del medicamento. Las

glomerulonefritis pueden ser causadas por múltiples razones. En las podocitopatías, por ejemplo, el daño glomerular evidenciado como enfermedad de cambios mínimos (ECM) o la glomerulosclerosis focal segmentaria (GSFS), se ha visto asociado a una disfunción de los podocitos. Las dos enfermedades se encuentran asociadas a síndrome nefrótico y comparten cambios difusos en los podocitos en ausencia de depósitos inmunes. Algunos medicamentos como el litio, pamidronato y los interferones de tipo I, se han visto asociados en la producción de ECM y GSFS. De igual forma, los AINEs están ampliamente asociados con esta condición<sup>4,5</sup>. En la ECM, el glomérulo tiene una apariencia normal, pero puede evidenciarse un incremento en la celularidad mesangial o una glomerulosclerosis focal debida a isquemia. La presentación clínica es de forma abrupta, con síndrome nefrótico, raramente acompañada de hematuria o hipertensión. Se ha visto que los antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2, están asociados con la producción de la ECM.

La presencia de proteinuria leve es común en pacientes tratados con interferones y litio. La penicilamina se ha visto igualmente implicada<sup>4</sup>. La patogénesis no es clara, pero parece ser debida a un factor circulante que altera la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular. El mecanismo por el cual el litio induce proteinuria es desconocido y se cree que interactúa con sitios aniónicos en la membrana glomerular o interfiere en la vía del fosfoinositol, incrementando la permeabilidad glomerular<sup>4</sup>. Una combinación de enfermedad de cambios mínimos con síndrome nefrótico y nefritis intersticial aguda es clásicamente causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, así como en casos de enfermedad de cambios mínimos asociada a necrosis tubular aguda<sup>5</sup>.

En la glomerulosclerosis focal segmentaria, ciertos glomérulos muestran esclerosis glomerular como resultado de estrés hemodinámico en el glomérulo. Al igual que en la ECM, se cree que un factor circulante puede ser el causante de daño de la barrera de

filtración glomerular. El daño por pamidronato parece estar relacionado con la inhibición de las enzimas de la vía del mevalonato por acción de los bifosfonatos no aminos, evidenciándose una podocitopatía por daño mitocondrial. Este efecto es dosis dependiente y los podocitos alterados pueden proliferar o desaparecer por apoptosis. Su presentación clínica es la proteinuria nefrótica, es muy probable encontrar hematuria leve y en algunos casos hipertensión. Los fármacos implicados en la génesis de GSFS son los mismos que causan ECM<sup>4</sup>. El uso de ciclosporina y el abuso de heroína se han visto igualmente implicados en la génesis de esta patología<sup>5</sup>.

La glomerulonefritis membranosa es definida como depósitos de complejos inmunes subepiteliales con cambios en la membrana basal glomerular. Se caracteriza por la presencia de síndrome nefrótico, acompañado frecuentemente de microhematuria, hipertensión y en ocasiones de falla renal leve<sup>4</sup>. La mayoría de los casos son idiopáticos pero algunos han encontrado relación con medicamentos como la penicilamina, sales de oro, y el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Captopril)<sup>4,5</sup>. Algunos reportes sugieren que el uso de AINEs puede ser una causa frecuente de GNM<sup>6</sup>. Cuando se debe a la administración de sales de oro, se han encontrado partículas de este material en los lisosomas de las células tubulares renales<sup>5</sup>.

## ENFERMEDAD VASCULAR

### 1. Vasculitis/glomerulonefritis necrotizante:

Definición: el término de vasculitis se refiere a la inflamación de la pared de los vasos, capilares o glomérulos. Esta a su vez, es clasificada de acuerdo al tamaño del vaso afectado (grande, medio o pequeño). En el riñón, la vasculitis de pequeños vasos se presenta como una glomerulonefritis necrotizante o semilunar. Es de importancia para la patología que la glomerulonefritis puede ser clasificada según inmunohistoquímica, en anticuerpos contra la membrana basal

glomerular, complejos inmunes o glomerulonefritis paucimune<sup>4</sup>.

Clínica: Los pacientes presentan una glomerulonefritis rápidamente progresiva con hematuria, cilindros de eritrocitos, proteinuria y falla renal aguda y frecuentemente síntomas sistémicos como fiebre, mialgias y dolor articular<sup>4</sup>. Las manifestaciones de la vasculitis son frecuentes en algunas infecciones y enfermedades autoinmunes que complican así la asociación de vasculitis con un fármaco.

Mecanismos: se ha visto que la presencia de los anticuerpos anticitoplasmáticos antineutrófilos es patológica, y pueden causar enfermedad en modelos animales. Sin embargo se ha visto que, aunque los fármacos asociados con la vasculitis de pequeños vasos inducen anticuerpos anticitoplasmáticos antineutrófilos, sólo unos pocos desarrollan la enfermedad<sup>4</sup>.

### 2. Arterioesclerosis hialina

Definición: se refiere a la acumulación de proteínas plasmáticas en el subendotelio de las arteriolas renales.

Clínica: la arterioesclerosis hialina está asociada con el envejecimiento, la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo. Por otro lado, la ciclosporina induce este tipo de alteración apareciendo meses después de haber recibido un tratamiento prolongado con este fármaco. ,

Mecanismo: un daño endotelial puede permitir que proteínas del plasma se acumulen en áreas subendoteliales. La hialinosis parece ser debida a los inhibidores de la calcineurina, debido a que ocurre una transformación hialina en las células vasculares del músculo liso necrótico, en la profundidad de la pared de las arteriolas con un reborde de la adventicia o con una apariencia nodular, en contraste de la lesión hialinótica subendotelial de la diabetes o de la hipertensión. Sin embargo, en la práctica clínica no es claro precisar si la lesión hialinótica es debida a hipertensión o a medicamentos como la ciclosporina<sup>8,9</sup>. El tacrolimus también se ha asociado con arteriosclerosis hialina, siendo el primer

desenlace clínico adverso la hipertensión arterial, seguida por el deterioro de la función renal<sup>5,6</sup>.

Aparte de la ciclosporina, se han asociado con enfermedad vascular fármacos como el alopurinol, la rifampicina, la hidralacina y la penicilamina. Así mismo, dentro de los fármacos frecuentemente asociados con vasculitis de pequeños vasos y ANCA's positivos, la asociación más fuerte se encuentra para fármacos antitiroideos, seguidos de otros medicamentos como hidralazina, minociclina, penicilamina, alopurinol, procainamida, fenitoína, rifampicina, cefotaxima, isoniacida e indometacina<sup>5,6</sup>.

## MEDICAMENTOS Y NEFROTOXICIDAD

### **ANFOTERICINA B**

Es un antifúngico de amplio espectro usado para infecciones severas en pacientes inmunocomprometidos. Su uso se ha extendido en los últimos tiempos por el aumento en las infecciones por hongos y además por un mejor entendimiento de estas infecciones que permiten su diagnóstico temprano. Su uso clínico se ha visto limitado por la nefrotoxicidad que genera, pues este fármaco altera la permeabilidad de la membrana, comprometiendo de esta forma la función tubular y del músculo liso vascular llevando a alteraciones en el transporte tubular y vasoconstricción respectivamente. La reducción del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) conlleva a una menor Tasa de Filtración Glomerular (TFG). La anfotericina B altera la permeabilidad de la membrana fúngica al unirse al ergosterol, con el fin de formar poros que favorezcan la salida de material intracelular fundamental para la viabilidad del hongo. Sin embargo, este mecanismo no es selectivo para los hongos pues se ha visto que también se puede unir al colesterol de las membranas celulares con menor afinidad. Las complicaciones que trae esta unión se ven evidenciadas en las alteraciones del paso de iones alterando así la función de las células tubulares que llevan a la nefrotoxicidad<sup>8,9</sup>. A continuación, se describen los efectos dados

por la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células del riñón.

1. Alteraciones en la función del transporte tubular:

#### 1.1. Acidosis tubular renal:

Este efecto ha demostrado ser dosis dependiente. Se ha explicado por el efecto que trae la alteración de la permeabilidad de la membrana que lleva a una alteración del potencial electroquímico pasivo, causando una disminución de la permeabilidad pasiva en la membrana luminal del hidrogeno, impidiendo así la excreción de ácidos titulables (ácido fosfórico y ácido sulfúrico), ocasionando como consecuencia acidosis. Se ha demostrado que la terapia alcalina concomitante con el uso de este antifúngicos podrá prevenir la aparición de esta acidosis<sup>6,7</sup>.

#### 1.2. Defecto en la concentración de la orina:

Este defecto está fuertemente asociado a la alteración de la filtración glomerular que también causa este fármaco o por la disminución del número de nefronas funcionantes. La complicación más importante es la hipokalemia, que se explica por la resistencia a la acción de la vasopresina, ya que se ha demostrado por medio de hallazgos patológicos una degeneración tubular distal y nefrocalcinosis en estos pacientes; los niveles de potasio pueden llegar a ser hasta 0,8mEq/lit. Los niveles de magnesio también pueden verse afectados debido a las alteraciones en la permeabilidad de la membrana que finalmente llevan a hipomagnesemia. Los niveles de sodio no se ven tan alterados gracias a que el daño se presenta principalmente en el túbulo distal, lo que permite la reabsorción del mismo en el túbulo proximal<sup>8,9</sup>.

#### 2. Disminución de la TFG:

La disminución de la TFG se ha visto fuertemente asociada a la disminución del flujo de la arteria renal, debido a la vasoconstricción que este medicamento genera después de alterar la función del músculo liso vascular<sup>8,9</sup>.

Como se ha mencionado, la presentación clínica inicial de los pacientes con nefrotoxicidad inducida por anfotericina cursa con hipokalemia, hipomagnesemia y pérdida en la concentración de la orina. Su debut clínico se agrava en presencia de disminución del volumen intravascular y por lo general el cuadro clínico revierte con la suspensión del medicamento<sup>8,9</sup>.

## CICLOSPORINA

La ciclosporina es un medicamento utilizado para evitar el rechazo a trasplantes de riñón, hígado y corazón. Su mecanismo de acción principalmente consiste en la inhibición de la calcineurina fosfatasa, la cual es necesaria para la producción de interleuquina 2, necesaria para la activación de linfocitos T *helper* y citotóxicos.

Los mecanismos por los cuales se ha visto relacionada con la inducción de nefrotoxicidad pueden ser inmunológicos y no inmunológicos, a pesar de que su eliminación no es principalmente renal<sup>10,11</sup>.

### 1. Mecanismos no inmunológicos

La administración por largos periodos de tiempo está asociada con una disminución en la TFG, vasoconstricción de la arteria renal o resistencia vascular a la estimulación por parte del sistema nervioso simpático, lo que conduce finalmente a una isquemia tubular. La isquemia crónica también está asociada con la producción de radicales libres de oxígeno y la peroxidación de lípidos. El fenómeno de vasoconstricción se ha explicado principalmente por la activación del eje renina-angiotensina, desequilibrio en la función de prostaglandinas y tromboxanos, y por la hipersecreción de endotelina-1; este último mediador se ha asociado además con alteración de la arquitectura renal, debido a su acumulación en la matriz extracelular llevando a fibrosis tubulointersticial. De igual forma, la endotelina-1 se ha visto implicada en la inducción de resistencia al sistema nervioso simpático impidiendo el estímulo de vasodilatación. Por otro lado, la activación del eje renina-angiotensina está asociado con la

estimulación inducida por el fármaco en las células yuxtaglomerulares, promoviendo la liberación de renina por parte de éstas. Las consecuencias que traen consigo esta activación van a ser la vasoconstricción y la liberación de mediadores de la inflamación, como el factor de crecimiento beta-1 y factor de crecimiento endotelial vascular, llevando así a una inducción de la apoptosis de las células renales y de los linfocitos T.

El uso de este medicamento también se ha visto asociado con una desregulación de los niveles de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador y que ha demostrado tener otros efectos relacionados con la prevención de las alteraciones renales inducidas por este medicamento, pues disminuye la sobreexpresión de factor de crecimiento beta-1. Por otra parte, también se ha demostrado que el uso de este medicamento conduce a una disminución en la expresión de acuaporinas 1-4 y de los transportadores de urea A2, A3 y B, los cuales son esenciales para la adecuada función de la concentración de la orina, llevando así a la alteración de este proceso que se ve evidenciado en el paciente con poliuria, debido a la incapacidad para la reabsorción de agua y un aumento en la excreción de sodio<sup>10,11</sup>.

### 2. Mecanismos inmunológicos

Dentro de los mecanismos relacionados con la nefrotoxicidad, se encuentra la sobreexpresión de la osteopontina por parte de las células renales, la cual es un importante quimio-atrayente de macrófagos que se infiltran en el intersticio, llevando a una fibrosis tubulointersticial.

El aumento de los niveles del factor de crecimiento beta-1, que fue nombrado anteriormente, se caracteriza por ser un efecto dosis dependiente. Este se ha visto asociado con alteraciones en el intersticio debido a que su mecanismo de activación es mediado por una enzima llamada queratoepitelina, que en su mayoría es sintetizada en el intersticio renal, haciendo que haya una acumulación del factor de crecimiento beta-1 activado solo en este

sitio en específico conduciendo a la fibrosis del mismo.

Se ha demostrado que en los pacientes receptores de trasplantes renales que se tratan con ciclosporina, tienen un aumento en la expresión de proteína de choque térmico-70, la cual lleva al aumento de los receptores similares a Toll 2 y 4 en los túbulos distales y las células mononucleares dentro del intersticio, lo cual promueve el reconocimiento por parte del sistema inmune innato del nuevo injerto que finalmente conduce a una nefropatía crónica en este<sup>10,11</sup>.

Es importante mencionar que en la actualidad, la mayoría de pacientes trasplantados reciben tacrolimus antes que ciclosporina, reservándose el uso de este último medicamento para pacientes trasplantados positivos para el virus de la hepatitis C.

## LITIO

El litio es un medicamento indicado en el manejo de patologías psiquiátricas como el trastorno afectivo bipolar, ya que pertenece al grupo de estabilizadores del ánimo y permite un control adecuado de los síntomas. Su eliminación es exclusivamente renal, lo que explica el amplio espectro de cambios histopatológicos en este órgano diana.

Se han descrito algunos mecanismos de lesión renal inducido por el litio, los cuales producen una alteración de la función renal relacionada con la duración del tratamiento, la cual es progresiva desde la primera década de la terapia. Existe una acumulación del fármaco en el túbulo colector, que se traduce en una disminución en la capacidad de producción de adenosina en respuesta a un estímulo dado por la vasopresina; por otro lado, la expresión de acuaporina 2 a nivel del túbulo colector disminuye, alterando la capacidad de concentrar la orina con un concomitante aumento de los volúmenes urinarios y de la sensación de sed en estos pacientes. Los cambios clásicos asociados con el tratamiento con litio son fibrosis intersticial, atrofia tubular

y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. El síndrome nefrótico se presenta por la previa aparición de una glomerulonefritis de cambios mínimos, que altera la filtración glomerular. Es importante resaltar que en la mayoría de casos, los cambios histopatológicos pueden ser reversibles si se suspende el tratamiento oportunamente<sup>6,12,13</sup>. Considerando además que la eliminación del litio es 100% renal, la insuficiencia renal predispone a un riesgo más alto de nefrotoxicidad por este medicamento<sup>12,13</sup>.

## MEDIOS DE CONTRASTE

Debido al frecuente uso en el medio hospitalario para el diagnóstico de diferentes patologías, es necesario mencionar el papel que juegan en la inducción de nefropatía. Para poder identificar estos daños oportunamente, se ha propuesto un criterio que evidencia la nefrotoxicidad que se está presentando como consecuencia de la administración de los medios de contraste y corresponde a un incremento de las concentraciones de creatinina sérica a las 48 horas del 25%, 50%, 0,5 mg/dl o más del valor basal de creatinina del paciente. Se han podido explicar tres factores que contribuyen al desarrollo de la alteración renal inducida por medios de contraste: osmóticos, tóxicos y hemodinámicos.

### 1. Efectos osmóticos

Se ha podido evidenciar que durante las primeras horas después de administrado el medio de contraste, este induce un aumento severo en la osmolaridad de la orina acompañada de un incremento marcado en la excreción de agua y sodio en los primeros minutos de la administración, la cual explica un aumento en la presión hidrostática intratubular que compromete la presión del filtrado glomerular, conduciendo finalmente a una disminución de la filtración glomerular. Esto corresponde a un mecanismo compensatorio túbulo glomerular que se explica por el aumento de la carga de sodio en la macula densa del túbulo distal, con un aumento de la actividad metabólica y un



incremento en el consumo de oxígeno que puede favorecer hipoxia a este nivel.

## 2. Obstrucción tubular.

Este fenómeno se observa principalmente en pacientes con antecedente de mieloma múltiple, ya que se ha evidenciado una precipitación masiva de proteínas de Bence-Jones predisponiendo una obstrucción tubular<sup>14</sup>.

## 3. Efecto hemodinámico

Este es el efecto principal que inducen los medios de contraste para producir insuficiencia renal aguda, la cual es causada por la vasoconstricción que se genera en relación con los siguientes factores: a. Cambios en la presión intracapsular renal. b. Efecto sobre la contractibilidad del músculo liso a través de la alteración de la hidratación intracelular. c. Cambios agudos en la perfusión renal secundaria a una vasodilatación inicial. d. Alteración de las concentraciones de calcio intracelular. e. Respuesta del músculo liso endotelial, secundario a la liberación de mediadores vasoactivos como la endotelina y adenosina. f. Agregación de glóbulos rojos en la circulación medular.

Es importante mencionar que los medios de contraste inducen vasodilatación en todos los lechos vasculares exceptuando el riñón, lo cual es explicado por la interacción de mediadores endógenos como la endotelina, adenosina, iones de calcio y radicales libres. La endotelina produce vasoconstricción por el aumento en su síntesis y la disminución en la producción de óxido nítrico; la administración de los medios de contraste estimula la producción de radicales libres, los cuales inducen apoptosis en las células renales contribuyendo aún más al daño renal<sup>14</sup>. Como medidas preventivas de la nefropatía inducida por medios de contraste, se ha documentado que la hidratación isotónica es la más efectiva en la prevención de este tipo de nefropatía. Por otra parte, se ha documentado que el iodixanol (VISIPAQUE) y el iopamidol (ISOVUE) pueden tener una incidencia más baja del efecto adverso que otros agentes no

iónicos. El gadolinio ha sido empleado en lugar de los medios de contraste yodados para angiografía, pero aún así tienen riesgo de generar falla renal aguda en pacientes con enfermedad renal crónica<sup>14,15</sup>.

Dentro de las intervenciones que pueden reducir el riesgo de desenlaces clínicos adversos y nefropatía inducida por medios de contraste, se incluyen: acetilcisteína, hemofiltración y hemodiálisis profiláctica. Con un nivel menor de evidencia, se ha demostrado beneficio para otras intervenciones como el bicarbonato de sodio, la teofilina y la vitamina C empleada a dosis altas<sup>14</sup>. Existe una regla de predicción para nefropatía inducida por medios de contraste, la cual se define como un incremento en el nivel de creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl (44 μmol/l) o al menos del 25%. A ocho factores clínicos de riesgo les fue asignada la siguiente puntuación: cinco puntos para hipotensión, falla cardíaca, y uso de balón intra aórtico; cuatro puntos para edad mayor a 75 años y nivel de creatinina basal mayor a 1,5 mg/dl (132 μmol/l); tres puntos para anemia y diabetes y un punto por 100 ml de volumen de medio de contraste usado. En el estudio que dio lugar a la regla, se encontró riesgo de nefropatía de 7,5 a 8,4% en pacientes con puntajes de cinco o menores, y de 55,9% a 57,3% en pacientes con puntajes de 16 o superiores<sup>15</sup>.

## AINES

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) han sido utilizados ampliamente para el tratamiento de la inflamación y el dolor. Estos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos<sup>6</sup>. Se ha demostrado su alto potencial nefrotóxico, especialmente cuando se usan de manera inadecuada o en tratamientos crónicos.

El riñón mantiene la filtración glomerular por la regulación del tono de la arteriola aferente y eferente, gracias a la acción de varias moléculas con actividad vasodilatadora o vasoconstrictora. En pacientes con depleción

de la volemia, la perfusión renal depende de la circulación de las prostaglandinas para vasodilatar las arteriolas aferentes, así como de la vasoconstricción de las arteriolas eferentes secundaria a la acción de la angiotensina II, con el fin de mantener una tasa de filtración glomerular adecuada<sup>6</sup>.

El daño renal inducido por los AINEs se explica por la disminución en la concentración de las prostaglandinas, lo cual se va a traducir en una respuesta vasodilatadora ineficiente a nivel de la arteriola aferente, un cambio en la presión intraglomerular y un detrimento en la tasa de filtración a este nivel. Esta alteración de la hemodinámica intraglomerular puede conducir a una necrosis tubular aguda isquémica en la mayoría de los casos. Sin embargo, pueden describirse otras alteraciones histológicas como necrosis intersticial aguda, enfermedad de cambios mínimos, glomerulopatía membrano proliferativa, necrosis papilar aguda y esclerosis papilar<sup>6</sup>. Casos esporádicos han demostrado la nefrotoxicidad inducida por Celecoxib, lo sorprendente de esto es que tres de estos casos fueron reportados con un pequeño tiempo de uso (días o semanas). Por otro lado, el ácido acetilsalicílico, junto con el uso incluso de fenacetina u otros fármacos puede contribuir a esta patología<sup>16</sup>. La utilización de AINEs se asocia más que todo por su amplio uso y automedicación, al deterioro de la función renal y por lo tanto a nefrotoxicidad, situación la cual se relaciona incluso con el síndrome de abuso de analgésicos<sup>16</sup>. Aunque todos los AINEs tienen la posibilidad de generar nefrotoxicidad de carácter funcional, el consumo crónico de acetaminofén y diclofenaco ha sido clásicamente asociado con la generación de nefritis intersticial<sup>16,18</sup>. Desde el punto de vista clínico, los AINEs producen hipertensión, proteinuria secundaria a enfermedad glomerular, hiperkalemia y fracaso renal agudo, especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa.

#### ANTINEOPLÁSICOS

El cisplatino es uno de los mejores antineoplásicos usados para el tratamiento de

tumores en testículos, ovario, cérvix, pulmón, cabeza y vejiga, entre otros<sup>15</sup>; sin embargo, tiene como efecto adverso la nefrotoxicidad. Aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben altas dosis de cisplatino desarrollan falla renal. Las células renales son expuestas a las concentraciones de cisplatino durante la terapia del cáncer, por lo tanto, esta circunstancia es la mayor limitante para su uso. Se ha demostrado que un tercio de los pacientes que reciben este tratamiento, presentaron una disminución en la tasa de filtración glomerular, incremento de nitrógeno ureico, la creatinina sérica y un desequilibrio electrolítico.

Se ha demostrado que hay un enlace cruzado entre el cisplatino, el ADN en las células tumorales y otras células que están en división. Estudios recientes sugieren que la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, probablemente explican parte de este daño.<sup>19</sup> Concomitantemente, se ha visto que el gen p53 juega un papel importante en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino<sup>19</sup>. En un estudio se observó un aumento de los niveles nucleares de p53 en el núcleo de células tubulares proximales de ratas, después de cuatro horas del tratamiento con cisplatino, produciendo tanto activación de la caspasa 3 como activación de la apoptosis. Por otra parte, se han demostrado otros mecanismos implicados en la nefrotoxicidad; uno de ellos es el rol que cumple la enzima Transpeptidasa Gamma Glutamil Transferasa (GGT). La expresión de esta enzima en células tumorales incrementó la resistencia a cisplatino, mientras que la expresión de ésta enzima por parte de las células renales produjo mayor sensibilidad al antineoplásico, produciendo así la apoptosis de éstas ante la exposición al cisplatino.

La GGT es una enzima de superficie celular que corta los puentes gamma-glutamil; esta cliva el glutatión extracelular en ácido glutámico y cisteinil glicina. La cisteinil glicina es a su vez clivada a cisteína y glicina por aminopeptidasas, por lo tanto, al iniciar la ruptura de glutatión extracelular en sus aminoácidos constituyentes, la GGT proporciona a la célula mayor cantidad de

cisteína. En las células en división rápida, la cisteína puede llegar a ser limitante para el crecimiento celular y la síntesis de glutatión intracelular.

La transfección de células prostáticas tumorales con GGT, aumenta su tasa de crecimiento en ratones y también aumenta la resistencia al cisplatino; por el contrario, los niveles de expresión alta de GGT en las células tubulares proximales renales, las hace sensible a la toxicidad por cisplatino. La inhibición de la GGT bloqueó la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en algunas ratas y ratones.

Por lo tanto, las funciones dispares de la GGT en la actividad antitumoral y la nefrotoxicidad por cisplatino, sugieren que el mecanismo por el cual el cisplatino destruye las células tumorales, es distinto al mecanismo por el cual se destruye a las células del túbulo proximal renal<sup>21</sup>.

Igualmente, el cisplatino no es el único componente para la actividad de GGT en los efectos nefrotóxicos. Los alquenos halogenados nefrotóxicos, que destruyen las células del túbulo proximal, también requieren la actividad de GGT para su metabolismo a diferentes nefrotoxinas dentro de las que se incluyen hexaclorobutadieno, dicloroacetileno y tricloroetileno, los cuales son tóxicos para el riñón<sup>21</sup>. Por fortuna, en la práctica clínica cada vez es menos frecuente la nefrotoxicidad por cisplatino, probablemente por una mejoría en la prevención y en la selección de los pacientes a los cuales se les administra.

#### **ANTIMICROBIANOS:**

##### Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos inducen nefrourotoxicidad de forma directa, la cual puede ser explicada por varios mecanismos. Una primera hipótesis de este daño es que los aminoglucósidos son retenidos en las células en cepillo que revisten el túbulo proximal después de ocurrida la filtración glomerular. Así, estos se unen al borde en cepillo estando

en su forma catiónica lo que favorece la adhesión principalmente a la fosfatidilserina. Esta unión favorece entonces la acumulación y fuga simultáneamente de iones intracelulares como el potasio, magnesio y calcio, proteínas como la Beta-2 microglobulina, a-2 macroglobulina y la lisozima, al igual que enzimas como la Alanilamino-peptidasa y la N-acetil-glucosamina, cuyo resultado es la disminución en la tasa de filtración glomerular. Una segunda hipótesis enuncia que la toxicidad se produce debido a que, una pequeña porción (5%) de los aminoglucósidos ingeridos, son retenidos en las células epiteliales del túbulo proximal después de la filtración glomerular y posteriormente se acumulan en vacuolas lisosomales y endosomales, así como también en el aparato de Golgi. Allí, generan cambios morfológicos que se traducen en la toxicidad renal ( ver Tabla 1).

Existen ciertos factores de riesgo que favorecen la aparición de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos. Dos de estos son bien conocidos: la frecuencia de las dosis y las concentraciones más altas del fármaco. Otros factores de riesgo para la aparición de toxicidad renal son: edad avanzada, sexo femenino, enfermedad renal de base, duración de terapia antibiótica por más de 10 días, disminución del volumen circulante efectivo, enfermedad hepática o administración simultánea de otros medicamentos que causen disfunción renal.

Con respecto a los aminoglucósidos la nefrotoxicidad por gentamicina ha sido estudiada con mayor profanidad. Este antibiótico puede generar nefrotoxicidad subclínica en respuesta a sepsis por gram negativos. Esto ocurre debido a que este fármaco altera endotoxinas tales como los lipopolisacáridos, generando un aumento de los mismos, lo cual media el incremento del factor de necrosis tumoral alfa por interacciones génicas con el RNAm que está implicado en su formación. Según estudios realizados, la gentamicina induce el aumento tanto de los RNAm renales y hepáticos del factor de necrosis tumoral alfa, de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y de la Interleucina-10 (IL-10)

mediados por lipopolisacáridos. Lo anterior culmina en una alteración de múltiples genes renales proinflamatorios y antiinflamatorios que terminan en un importante daño renal.

Desde el punto de vista clínico, los aminoglucósidos se asocian a fracaso renal agudo no oligúrico. La dosificación inicial de gentamicina y tobramicina para pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse de la siguiente forma: 7 mg/kg IV cada 24 horas, si la depuración de creatinina es mayor o igual a 60 ml/min; 7 mg/kg IV cada 36 horas, si la depuración de creatinina está entre 40 y 59 ml/min; 7 mg/kg IV cada 48 horas, si la depuración de creatinina es de 20 a 39 ml/min. Cuando la depuración de creatinina es inferior a 20 ml/min, se considera que el uso de los aminoglucósidos está contraindicado<sup>26</sup>.

#### Vancomicina

El mecanismo por el cual la vancomicina genera nefrotoxicidad no es bien conocido, pero puede estar relacionado con la alteración que produce en el transporte de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral renal, afectando directamente las mitocondrias. Cuando se administra como monoterapia se ha encontrado nefrotoxicidad en el 5% de los casos, pero asociada a otros agentes nefrotóxicos, se eleva la incidencia hasta en un 35%, como cuando se administra junto a aminoglucósidos<sup>27</sup>.

La nefrotoxicidad se manifiesta por un aumento en las concentraciones de BUN y creatinina sérica, presencia de cilindros hialinos y granulados, albuminuria, uremia y nefritis intersticial aguda. La nefrotoxicidad se hace evidente en pacientes que reciben altas dosis de vancomicina, por terapia intravenosa prolongada o en aquellos en que se administra concomitantemente fármacos nefrotóxicos<sup>26,28</sup>.

La nefrotoxicidad es usualmente asociada a concentraciones séricas de vancomicina de 80 a 100 mcg/ml, pero ha ocurrido en concentraciones tan bajas como de 25 mcg/ml o a concentraciones mayores a 4g/día, con

implicaciones de peso y estimado del aclaramiento de creatinina<sup>26,28,29</sup>.

#### Penicilinas y Cefalosporinas

Los efectos nefrotóxicos de este grupo de antibióticos son poco frecuentes, y cuando aparecen se expresan clínicamente como una necrosis tubular intersticial aguda debida a hipersensibilidad.

La presentación típica de enfermedad aguda tubulointersticial es la de una disminución repentina de la función renal, que se produce con más frecuencia en pacientes asintomáticos que acaban de superar un proceso infeccioso tratados con alguno de estos fármacos. El paciente puede presentar signos y síntomas clásicos de un proceso alérgico, como erupción cutánea máculopapular, fiebre y eosinofilia<sup>28</sup>.

#### ANTIVIRALES

El uso de medicamentos antivirales, cada vez más frecuentes, y que incluye medicamentos más potentes y eficaces, se ha relacionado con varios efectos adversos, entre ellos uno potencialmente serio como la nefrotoxicidad<sup>34</sup>. Resalta el uso de antirretrovirales en la terapia para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), un grupo poblacional predispuesto a la nefropatía, ya que se han reportado casos de insuficiencia renal incluso antes del inicio de la terapia con antivirales. Por esta razón, se debe evaluar antes del inicio de la terapia antirretroviral la función renal del paciente, teniendo en cuenta la nefrotoxicidad aditiva relacionada con el uso de estos medicamentos<sup>35</sup>. En primer lugar, entre los mecanismos asociados que han sido relacionados con antivirales, se encuentran los defectos de los transportadores renales, inducción de apoptosis y lesión mitocondrial. Debido a estas alteraciones, se produce como consecuencia una disfunción renal que se evidencia en: lesión renal, entre las cuales se encuentran necrosis tubular aguda (foscarnet, aciclovir, cidofovir), defectos tubulares aislados, síndrome de Fanconi (cidofovir, tenofovir, adefovir), obstrucción intratubular por

**Tabla 1 Mecanismos de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos.**

A dosis habituales	A dosis altas
<p><i>Alteraciones tempranas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acumulación de fosfolípidos en los lisosomas y elongación de los organelos.</li> <li>• Inhibición de la actividad de la fosfolipasa lisosomal y la esfingomielinasa.</li> <li>• Disminución en la reabsorción y/o digestión de moléculas de bajo peso molecular como la lisozima y la <math>\alpha</math>-2-macroglobulina.</li> <li>• Pérdida de enzimas en el borde en cepillo como la alanilaminopeptidasa liberación de enzimas lisosomales como la N-acetil-b-glucosaminidasa.</li> </ul>	<p><i>Alteraciones en el borde en cepillo y membranas apicales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desbalances del Potasio, Magnesio y Calcio.</li> <li>• Disminución de la reabsorción de agua, bicarbonato y glucosa</li> <li>• Disminución en el cotransporte Sodio/Fósforo y en el intercambio Sodio/Hidrógeno</li> <li>• Inhibición del fosfatidilinositol y de la fosfolipasa C.</li> <li>• Disminución del transporte mediado por dipéptido.</li> </ul>
<p><i>Alteraciones tardías</i></p> <p>Lesiones degenerativas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulación gruesa de células epiteliales.</li> <li>• Necrosis focal y apoptosis.</li> <li>• Incremento en la excreción de fosfolípidos y del gasto urinario.</li> <li>• Proteinuria y poliuria hipoosmótica,</li> <li>• Disminución de la filtración glomerular e incremento en el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sin signos inmediatos de daño glomerular.</li> </ul> <p>Lesiones regenerativas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación de células tubulares y desdiferenciación.</li> <li>• Dilatación tubular.</li> <li>• Proliferación intersticial e infiltración focal de células inflamatorias.</li> </ul>	<p><i>Alteraciones de la membrana basolateral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro del transporte de ácidos y bases orgánicas.</li> <li>• Inhibición de la bomba Na/K ATPasa.</li> <li>• Reducción del transporte eléctrico del Sodio.</li> </ul> <p><i>Alteraciones de las mitocondrias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro de la respiración y el transporte catiónico</li> <li>• Deterioro de las enzimas mitocondriales en la gluconeogénesis, amoniogénesis y la oxidación de ácidos tricarbóxicos.</li> </ul> <p><i>Alteraciones en la síntesis de proteínas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la síntesis de proteínas y la dilatación del retículo endoplasmático.</li> <li>• Supresión de la expresión génica para el intercambio Na/Ca, transporte dependiente de glucosa y la subunidad alfa de la bomba Na/K/ATPasa.</li> <li>• Expresión y movilización de las proteínas de choque térmico desde los núcleos hacia los lisosomas.</li> </ul>

Se presentan los mecanismos más importantes de nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos, diferenciando aquellos que ocurren a dosis habituales de los que se presentan cuando estos medicamentos se emplean a dosis superiores a las recomendadas.

depósitos de cristales (aciclovir, indinavir, ganciclovir), glomerulopatías (foscarnet), microangiopatía trombótica (valaciclovir) e insuficiencia renal crónica<sup>34</sup>. Los fármacos antirretrovirales se agrupan en tres categorías distintas: los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y los

inhibidores de la proteasa<sup>34,37</sup>. A continuación, se describen los cuadros de nefrotoxicidad más característicos asociados a cada uno de estos grupos de medicamentos. No se discutirán en esta revisión los nuevos antirretrovirales correspondientes a los inhibidores del correceptor CCR5 e inhibidores de la integrasa.

### Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos

Estos se eliminan de manera intacta por la orina en un gran porcentaje, lo cual implica un ajuste de su dosificación en pacientes con falla renal en la mayoría de los casos<sup>34,37</sup>. El tenofovir, el cual es utilizado para el tratamiento de muchos virus entre ellos el VIH o hepatitis B, se utiliza en combinación de lo menos otros dos fármacos, lo que incrementa la potencia y eficacia del tratamiento y a su vez dificulta la aparición de otros virus resistentes. Se han reportado algunos casos, en que la combinación de tenofovir con otros fármacos parece aumentar su citotoxicidad; así, éste último medicamento utilizado en combinación con un inhibidor de la proteasa como el ritonavir<sup>34</sup>, contribuye a aparición de nefrotoxicidad, generando dudas acerca de su utilización conjunta, ya que esto conduce a una acumulación de tenofovir en las células tubulares renales, provocando incluso una tubulopatía proximal. Igualmente, tras el uso de esta combinación a dosis elevadas se han descrito casos de insuficiencia renal y de disfunción tubular proximal<sup>34,37,38</sup>. Además, el tenofovir al interactuar con didanosina, puede aumentar las concentraciones de ésta y producir toxicidad mitocondrial, contribuyendo así a la disfunción renal, (síndrome de Fanconi con acidosis tubular proximal, glucosuria, aminoaciduria, hipofosfatemia) e incluso diabetes nefrogénica<sup>34,38</sup>, siendo reversible al disminuir las dosis y evidenciándose la recuperación de una a diez semanas después. Hacen parte del mismo grupo el cidofovir y adefovir, los cuales se ha descrito que producen daño a nivel tubular proximal, asociados también al síndrome de Fanconi<sup>38</sup>. Todos los fármacos que hacen parte de este grupo, incluido la didanosina y la estavudina, se han asociado al desarrollo de acidosis láctica por toxicidad mitocondrial<sup>34,37,38</sup>.

### Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Este grupo de medicamentos tienen metabolismo fundamentalmente hepático y

ninguno parece tener potencial nefrotóxico, entre ellos se encuentran la delavirdina, efavirenz o nevirapina<sup>34</sup>.

### Inhibidores de la proteasa

Estos, al igual que el grupo anterior, tienen metabolismo preferencialmente hepático<sup>34</sup>, aunque el indinavir se usa como parte del tratamiento combinado en pacientes con infección por VIH<sup>3</sup>, con o sin terapia antirretroviral previa. Es el único agente de este grupo con una nefrotoxicidad bien establecida, asociándose con cristaluria en un 20 a 30% de los casos, por precipitación intratubular de cristales radio transparentes de sulfato de indinavir<sup>36</sup>, similares a platos rectangulares o rosetas, conduciendo incluso a necrosis tubular aguda<sup>3,49</sup>. Cerca del 13% de los pacientes presentan insuficiencia renal aguda obstructiva y un 8% desarrollan litiasis renal<sup>36,42</sup>, cólicos renales o macrohematuria. Para prevenir nefrotoxicidad por indinavir se recomienda mantener una adecuada hidratación (2 a 3 litros de agua al día), junto con una evaluación frecuente de la función renal y del sedimento urinario. Este medicamento debe ser evitado en pacientes con antecedente de nefrolitiasis<sup>36</sup>. También han sido descritos algunos casos de insuficiencia renal aguda con ritonavir, la cual revierte una vez se ha suspendido el fármaco. Su mecanismo de lesión renal es desconocido y se aconseja vigilar la función renal durante su uso. El amprenavir por vía oral no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal debido a un riesgo aumentado de acidosis láctica<sup>34</sup>.

### Otros antivirales

#### Adefovir Dipivoxil

Es un análogo nucleósido, indicado por vía oral para el tratamiento de hepadnavirus, retrovirus y herpesvirus; ha demostrado ser efectivo en pacientes con VIH y con coinfecciones con el virus de hepatitis<sup>34,40</sup>. Aproximadamente el 45% de este fármaco tiene eliminación renal intacta<sup>34</sup>, siendo excretado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa<sup>40</sup>, lo cual

implica un ajuste de su dosis de acuerdo a la función renal<sup>1,2</sup>. Este fármaco ha sido asociado con efectos nefrotóxicos<sup>34,42,43</sup>, dependientes de la dosis, relacionándose con alteraciones en los transportadores renales y la función mitocondrial, que conducen a disfunción en el túbulo renal proximal e insuficiencia renal aguda<sup>34</sup>. El transportador implicado en esta disfunción renal es el Transportador Humano de Aniones Orgánicos (hOAT1 por sus siglas en inglés), localizado en la membrana basolateral de las células de los túbulos renales. Según estudios en humanos y en animales como el ratón, este transportador es el responsable de la secreción tubular de adefovir dipivoxil. Una alteración en éste transportador puede contribuir a la acumulación de la molécula en los túbulos renales proximales<sup>40,43</sup>. Estos efectos son observados en el 22 al 50% de los pacientes que utilizan dosis de 30 mg/día durante por lo menos seis meses<sup>34</sup>, aunque existen estudios según los cuales, el uso de 10 mg/día vía oral por 48 semanas para el tratamiento de la hepatitis B crónica asociada a la co-infección por VIH, no está asociado a disfunción renal significativa<sup>34,40</sup>. El alto riesgo de este efecto adverso es atribuible a las propias infecciones por VIH u otras infecciones virales, otros medicamentos e incluso otros factores relacionados con la infección por el virus de la hepatitis B<sup>40</sup>.

La nefrotoxicidad con una alta dosis de este medicamento se manifiesta primero con un incremento progresivo de creatinina sérica, hipofosfatemia o ambos<sup>40</sup>. Se recomienda el uso profiláctico de L-carnitina, puesto que existe evidencia de toxicidad mitocondrial con adefovir dipivoxil. La lesión renal inducida por este fármaco es reversible tras su suspensión<sup>34</sup>.

#### Cidofovir

El cidofovir es también un análogo nucleósido; es un potente inhibidor de casi todos los tipos de virus de ADN, indicado para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus e infección por VIH<sup>34,40,43</sup>. Cerca del 85% es eliminado por vía renal, por lo que es necesario un ajuste en insuficiencia renal<sup>34</sup>, contribuyendo a ello el transportador humano de aniones de

aniones orgánicos (hOAT1), el cual posee una alta afinidad por este medicamento, por lo que el uso de altas dosis conlleva así a una acumulación de cidofovir en el túbulo renal proximal y por lo tanto a una nefrotoxicidad<sup>43,44</sup>. Cerca del 50% de los pacientes desarrollan proteinuria, la cual es un marcador precoz de la lesión, en un 12 a un 25% de los pacientes se produce insuficiencia renal aguda, precedida por lo general de glicosuria, proteinuria y del síndrome de Fanconi en el 1% de los casos. La nefritis intersticial crónica y la diabetes insípida, aunque también están descritas como efectos adversos, son raras<sup>34</sup>. En estudios en conejos y en ratones, el cidofovir, por medio de hOAT1, se acumula en el riñón más que en otros órganos o tejidos y se presume que la inhibición del transporte del fármaco en las células del túbulo proximal provee una estrategia para disminuir la nefrotoxicidad, empleando por ejemplo probenecid, que es un inhibidor del transportador hOAT1<sup>44</sup>. El cidofovir está contraindicado en el tratamiento de infección por citomegalovirus, cuando la creatinina plasmática es superior a 1,5 mg/dl o si la tasa de filtración glomerular es inferior a 55 ml/min, y si hay presencia de proteinuria (>100 mg/dl) o glucosuria<sup>34</sup>. Para la prevención de la lesión renal, se recomienda una adecuada hidratación endovenosa y administración lenta del fármaco (1 hora), y también se recomienda la administración conjunta de probenecid, el cual reduce la nefrotoxicidad por la inhibición de la secreción tubular activa del fármaco. Debe reducirse la dosis de cidofovir o suspenderse si el paciente desarrolla insuficiencia renal aguda. Aunque normalmente la lesión renal es reversible, existen algunos casos reportados en los que ha ocurrido insuficiencia renal crónica terminal en pacientes con infección por VIH<sup>3,34</sup>.

#### Aciclovir

El Aciclovir es un agente antiviral análogo de nucleósido<sup>4,34</sup>, indicado por vía oral o por vía intravenosa, en el tratamiento de infección por virus por herpes simplex y varicela<sup>34</sup>, tanto para pacientes inmunocompetentes con sospecha de estas infecciones como para pacientes inmunocomprometidos como

quimioprofilaxis<sup>45</sup>. Tiene una eliminación predominantemente renal<sup>34</sup>, de manera intacta entre un 62 a un 91%, por medio de filtración glomerular y secreción tubular<sup>4</sup>.

Debido al aclaramiento rápido del aciclovir del plasma, se desarrollan altas concentraciones en el lumen tubular, y por su baja solubilidad se relaciona con nefrotoxicidad, la cual es mediada por la precipitación de cristales intratubulares del fármaco y con la consecuente obstrucción tubular<sup>34</sup>. Esta teoría se fundamenta en la presencia de cristales en la zona luminal, que se desarrollan dentro de las 24 a 48 horas después del uso de aciclovir, la presencia de proteinuria tubular evidenciada mediante luz polarizada y la ausencia de lesión glomerular al realizar la biopsia<sup>45</sup>. La incidencia de insuficiencia renal con este fármaco es del 19%, aunque el mecanismo patogénico por el cual se desarrolla es incierto. La vía de administración parece no guardar relación con el desarrollo de toxicidad renal; sin embargo, se ha descrito una relación de potencial nefrotóxico entre la administración rápida del bolo venoso de aciclovir (500mg/m<sup>2</sup>), el cual es el factor más común asociado a la precipitación tubular<sup>4</sup>. La insuficiencia renal aguda obstructiva, generalmente asintomática, se puede manifestar también con náuseas, vómito y dolor abdominal o en los flancos<sup>4</sup>. Esta se produce en un 12 a 79% de pacientes tratados, siendo poco frecuentes los casos de insuficiencia renal crónica<sup>34</sup>. Para prevenir la lesión renal relacionada con el medicamento, se recomienda una hidratación adecuada y una administración lenta del fármaco, evitando dosis superiores a los 500 mg/m<sup>2</sup>.

Otro factor de riesgo radica en la administración de aciclovir con otros fármacos nefrotóxicos, aumentando la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda<sup>45</sup>. Si el paciente desarrolla alguna reacción adversa de este tipo, se debe suspender el medicamento de inmediato; la función renal se recupera en un período de días después de suspendido, aunque si se desarrolla insuficiencia renal aguda, esta puede ser más grave y se necesitará una hemodiálisis transitoria<sup>34</sup>. Una reducción de

dosis de aciclovir es crítica en pacientes con enfermedad renal subyacente<sup>4</sup>, así como el monitoreo de la función renal en pacientes que reciben este medicamento para evitar o tratar el desarrollo de toxicidad renal<sup>45</sup>.

#### Foscarnet

Este es un medicamento análogo del pirofosfato inorgánico<sup>34</sup>, antiviral de amplio espectro con actividad contra VIH y herpes virus<sup>46</sup>, al igual que para infecciones de citomegalovirus resistentes a ganciclovir y en herpes genital con aplicación tópica. El foscarnet tiene eliminación exclusivamente renal como el fármaco intacto y durante el tratamiento con este fármaco se han reportado ciertos efectos adversos como nefrotoxicidad o hipocalcemia, siendo la primera complicación la más frecuente.

El mecanismo por el que ocurre este efecto adverso está relacionado también con los transportadores renales; esto se evidencia con depósito de cristales en la luz de los capilares glomerulares y con insuficiencia renal aguda. También está descrita la diabetes insípida neurogénica como reacción adversa. Otros efectos menos frecuentes incluyen la hipocalcemia, hipomagnesemia y glomerulonefritis por depósito de cristales, que cursa con proteinuria. Es necesario suspender el medicamento si se evidencia alguno de estos efectos, los cuales son reversibles una vez se interrumpe la administración<sup>34</sup>.

#### Ganciclovir y Valaciclovir

El ganciclovir es un análogo de nucleósido, indicado para profilaxis y tratamiento para infección por citomegalovirus. Aproximadamente el 90% es eliminado por vía renal, por lo que es necesario un ajuste de dosis en paciente con falla renal. Se ha reportado de manera infrecuente casos de insuficiencia renal crónica por precipitación intratubular del fármaco, por lo que su administración se debe acompañar de una hidratación adecuada antes y durante el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento si aparecen manifestaciones de insuficiencia renal aguda<sup>34</sup>.



El valaciclovir es un profármaco del aciclovir, el cual presenta un espectro similar a este. Se necesita un ajuste de su dosis en pacientes con insuficiencia renal y han sido descrito algunos casos de microangiopatía<sup>34</sup>.

#### OTROS MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS

##### Alopurinol.

El mecanismo por el cual este fármaco induce nefrotoxicidad no es bien conocido. Sin embargo, se ha descrito necrosis tubular con depósitos fibrinoides en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad generalizada a este medicamento, así como casos de nefritis intersticial<sup>28</sup>.

##### Quinina

La quinina causa comúnmente microangiopatía trombótica, trombocitopenia autoinmune y generación de anticuerpos contra glóbulos blancos y células endoteliales. Además se han descrito casos de nefritis intersticial alérgica<sup>4,5</sup>.

##### Antihistamínicos

Los antihistamínicos implicados en nefrotoxicidad son la difenhidramina y doxilamina. Se cree que estos pueden generar rhabdomiólisis, un cuadro de daño muscular favorecido por la lisis de las células musculares se modo que se produce una liberación de mioglobina y creatinin-cinasa al plasma. La mioglobina puede inducir daño renal secundario a toxicidad directa, obstrucción tubular y alteraciones en la tasa de filtración glomerular<sup>1</sup>.

##### Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII)

El efecto que producen los IECAs se relaciona con el papel de la angiotensina II de mantener la perfusión renal en casos de escasa volemia o de una disminución de la cifras tensionales. Cuando la perfusión renal disminuye, se

produce una vasodilatación de las arteriolas aferentes mediada por prostaglandinas y una vasoconstricción de las arteriolas eferentes por acción de la angiotensina II, para mantener la perfusión renal y así conservar una tasa de filtración glomerular adecuada.

Con el uso de IECAs se inhibe el efecto de la angiotensina II, induciéndose una vasodilatación selectiva de las arteriolas eferentes y reduciéndose de esta forma la tasa de filtración glomerular<sup>1</sup>. Un ejemplo del uso frecuente de estos medicamentos es en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades y por ende polimedicados, en los cuales se han reportado la combinación de terapias de IECAs o ARA II con AINES. Todo lo anterior convierte a este tipo de población en un blanco importante para el compromiso de la función renal, lo cual sumado a otras condiciones como una pobre función miocárdica, enfermedad vascular y una depleción en el volumen sanguíneo, poner en verdadero riesgo a estos pacientes.

Normalmente, una reducción compensatoria de la resistencia vascular sistémica aumentaría el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal, pero en pacientes ancianos con reserva miocárdica limitada y con depleción en el volumen debido al uso de diuréticos, no se incrementaría suficientemente el gasto cardíaco, conduciendo a una hipoperfusión renal. De este modo, el efecto neto de combinar una terapia de AINES e IECAs o ARA II sería el decremento de la tasa de filtración glomerular potencialmente agravada por la depleción de volumen y por la función miocárdica deteriorada<sup>33</sup>. A su vez, los IECAs pueden generar nefropatía membranosa, nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda<sup>1</sup>.

Es importante recordar además que, todos los fármacos que modifican la actividad del eje renina angiotensina aldosterona (IECA, ARA II, aliskirén) generan hiperkalemia como efecto adverso frecuente, lo cual limita su empleo en pacientes con un antecedente de disfunción renal<sup>45</sup>.

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones son ampliamente utilizados en el mundo, principalmente para el manejo de la enfermedad ácido péptica, los cuales se caracterizan por ser bien tolerados y por un perfil de seguridad bastante bueno. Se ha descrito la presencia de reacciones adversas aproximadamente en un 3% y aunque el compromiso renal es muy poco frecuente, se han descrito casos de nefritis intersticial aguda<sup>46</sup>, la cual a su vez es una posible causa de falla renal aguda<sup>48,50</sup> aproximadamente en un 15% de los casos<sup>48</sup>. Esta ha sido reportada como complicación asociada al uso de la mayoría de estos medicamentos: Omeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol, Esomeprazol o Rabeprazol.

Hace más de 15 años se publicó el primer reporte de caso de nefritis intersticial aguda como reacción adversa por la administración de omeprazol y desde allí se han venido incrementando el número de casos de nefrotoxicidad<sup>48,51</sup>. El mecanismo de acción por el cual se induce toxicidad por estos

medicamentos en el riñón es desconocido, pero se cree que tiene bases inmunológicas subyacentes. Se ha planteado que el fármaco se puede unir a un componente normal de la membrana basal tubular, actuando como hapteno o simulando un antígeno dentro de la membrana o del intersticio, activando así la respuesta inmune. Otra hipótesis corresponde a que éste se une a la membrana basal tubular o se deposita en el intersticio actuando como un antígeno atrapado, o induce la producción de anticuerpos que se depositan en el intersticio y actúan también como complejos inmunes circulantes<sup>48,51</sup>.

Las causas inmunológicas están soportadas en varios reportes. La relación de la nefrotoxicidad por los inhibidores de la bomba de protones tiene características diversas, entre las cuales no tienen relación con el género, la edad o el período de recuperación, aunque una relación entre dosis-respuesta no ha sido bien establecida<sup>51</sup>. Igualmente, en ciertos reportes se ha dificultado establecer la causalidad, haciendo difícil determinar si es por el uso de otro medicamento o por factores que conllevan

**Tabla 2 Mecanismos de nefrotoxicidad por medicamentos de uso habitual.**

Fármaco	Necrosis tubular aguda	Nefritis intersticial	Enfermedad glomerular	Vascular	Funcional
Anfotericina B					
Ciclosporina					
Litio					
AINEs					
Cisplatino					
Aminoglucósidos					
Vancomicina					
Betalactámicos					
Antirretrovirales					

Se presentan los mecanismos de nefrotoxicidad de acuerdo a la clasificación histopatológica. La correspondiente alteración para cada fármaco se indica con el sombreado.

a confusión, ya que la administración y discontinuación de varios fármacos puede alterar los resultados, es decir, por la heterogeneidad de factores que tienen para los estudios de nefrotoxicidad relacionados con inhibidores de la bomba de protones, no se han podido establecer conclusiones<sup>48</sup>.

Los estudios reportan cómo los inhibidores de la bomba de protones más asociados a nefrotoxicidad son el omeprazol y el lanzoprazol, produciendo más frecuentemente nefritis intersticial aguda o nefritis túbulo intersticial<sup>51</sup>. Se requiere un alto nivel de suspicacia clínica para conocer que dicha nefrotoxicidad es inducida por los inhibidores de la bomba de protones, ya que los síntomas de una nefritis intersticial aguda son poco específicos, o se les puede atribuir a otras causas, además, su diagnóstico se confirma con certeza por medio de una biopsia renal, la cual corresponde al *gold standar*<sup>50</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico, se procede a suspender el medicamento para revertir la enfermedad, por ello es importante que se realice un diagnóstico temprano, preciso y oportuno, para así evitar la morbilidad e incluso la muerte por complicaciones relacionadas con la función renal.

Estatinas: las estatinas tienen el potencial de generar daño renal secundario a la rabdomiólisis que pueden inducir algunas de ellas. Se ha documentado que el riesgo es más elevado para atorvastatina, rosuvastatina y de hecho, la rabdomiólisis motivó el retiro del mercado de la cerivastatina. El riesgo también se incrementa cuando las estatinas se combinan con fibratos o ciclosporina<sup>53</sup>.

### CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta todos los mecanismos anteriormente explicados mediante los cuales diferentes fármacos pueden generar daño a nivel renal, es posible identificar con claridad cuatro alteraciones específicas del riñón: la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial, el daño vascular, y la afectación glomerular (ver Tabla 2).

Es importante mencionar que los medicamentos mencionados en esta revisión no incluyen a todos los causantes potenciales de nefrotoxicidad; sin embargo, abarcan a la gran mayoría de fármacos usados con frecuencia en la práctica clínica.

Es vital resaltar que medicamentos como los AINES, los cuales son usados ampliamente debido a su fácil acceso, son un grupo de fármacos que producen un sinnúmero de alteraciones a nivel renal y que por lo tanto confirman la importancia de que tanto los profesionales de la salud como los pacientes, conozcan más a fondo sobre los efectos adversos que pueden generar estos fármacos a nivel renal, así como en otros órganos y sistemas. De esta forma, es importante concientizar a todo el personal de salud sobre la alta susceptibilidad del riñón como posible blanco de toxicidad de medicamentos y otros xenobióticos, más cuando este representa el principal mecanismo de eliminación de fármacos y otras sustancias del organismo. El reconocimiento temprano de los pacientes con un riesgo particularmente elevado de desarrollar daño renal, redundará en la utilización óptima de medicamentos en cuanto a esquemas de dosificación, posibles combinaciones y monitoreo se refiere, con el fin de minimizar el impacto de este efecto adverso frecuente y potencialmente serio.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Alejandra Molano Triviño por sus valiosos comentarios sobre una versión preliminar de este manuscrito.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naughton C A. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-50.
2. Kleinknecht D, et al. Drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study of 81 biopsied patients. *Adv Exp Med Biol*. 1987; 212:125-8.
3. Kaloyandes GJ, et al. Antibiotic and immunosuppressionrelated renal failure. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001 Meyrier A. Nephrotoxicity of iodine contrast media. *Ann Radiol*.1994;37:286-95.

4. Mc William L J. Drug induced renal disease. *Current Diagnostic Pathology*. 2007;(13):25-31.
5. John R, Herzenberg A M. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):505-15.
6. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta*. 2005;351(1-2):31-47.
7. Valsecia M, Malgor L. Utilización de fármacos en insuficiencia renal. Disponible desde Internet en: [http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/11\\_rinon.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/11_rinon.pdf). Último acceso: 16 de noviembre de 2010.
8. Li C, Lim SW, Sun BK, Yang CW. Chronic cyclosporine nephrotoxicity: new insights and preventive strategies. *Yonsei Med J*. 2004;45(6):1004-16.
9. Bakker R C, Scholten E M, De Fijter JW, Leendert C P. Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity in Renal Transplantation. *Transplant Rev*. 2004;18(1):54-64.
10. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(2):154-64.
11. Bakker R C, Scholten E M, De Fijter JW, Leendert C P. Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity in Renal Transplantation. *Transplant Rev*. 2004;18(1):54-64.
12. Michael G. Lithium and the Kidney. *Drug Safety*. 1999;20(3):231-43.
13. Johnson G. Lithium-early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19:200-05.
14. Schrader R. Contrast Material-Induced Renal Failure: An Overview. *Journal of Interventional Cardiology*. 2005;18(6).
15. Gault MH. Evidence for the nephrotoxicity of analgesics. *Can Med Assoc J*. 1972;107(8):756-8.
16. Tabibian JH, Tabibian N, Kaufman DM. Late-onset celecoxib-induced combined hepato-nephrotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):150-1. Epub 2008 Mar 5.
17. Itrumper, IA. monasterolo and MM Elías. Probenecid protects against in vivo acetaminophen-induced nephrotoxicity in male wistar rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284:606-610.
18. Kunio D, katsuhiko I. Diabetes and hypertriglyceridemia modify the mode of acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats and mice. *J Toxicol. Sci*. 2009;34(1):1-11.
19. Jiang M, Dong Z. Regulation and pathological role of p53 in cisplatin nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(2):300-7. Epub 2008 Aug 5
20. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther*. 2003;1:47-61.
21. Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Duche M, Corvaisier S, Jelliffe R, Maire P. Aminoglycoside Nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(3):1010-16.
22. Marie P, Mingeot L, y Tulkens P. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(5):1003-12.
23. Morales L., Arévalo M. y Pérez F. Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca. *NEFROLOGÍA*. 2000;20(5).
24. Richard Zager. "Subclinical" gentamicin nephrotoxicity: a potential risk factor for exaggerated endotoxin-driven TNF- production. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F43-F49, 2007.
25. McEvoy GK. Vancomycin Hydrochloride: AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists; 2004:462-9.
26. Wilhelm MP, Estes L. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:928-35.
27. Lopera Vargas JM. Nefrotoxicidad y Nefropatía Tóxica. Universidad Pontificia Bolivariana. 2004. Disponible en: <http://www.consultorsalud.com/biblioteca/articulos/Nefrotoxicidad%20y%20Nefropatía%20Tóxica.pdf>.
28. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008;62(1):168-71.
29. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, apr. 2008, p. 1330-1336 vol. 52.
30. Neto R, Oliveira G, Pestana M. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Acta Med Port*. 2007;20(1):59-63. Epub 2007 May 23.
31. Mulenga LB, Kruse G, Lakhi S, Cantrell RA, Reid SE, Zulu I, Stringer EM, Krishnasami Z, Mwinga A, Saag MS, Stringer JS, Chi BH. Baseline renal insufficiency and risk of death among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *AIDS*. 2008;22(14):1821-7.
32. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Epidemic of HIV+ End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2412-20.
33. Berns JS, Kasbekar N. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral Medications for Nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;1(1):117-29. Epub 2005 Oct 19.

34. Pulido F, Fiorante S. Datos clínicos II. Experiencia clínica de tenofovir en combinaciones con inhibidores de proteasa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:13-8.
35. De la Prada FJ, Prados AM, Tugores A, Uriol M, Saus C, Morey A. Insuficiencia renal aguda y disfunción tubular proximal en paciente diagnosticado de infección VIH tratado con tenofovir. *Nefrología*. 2006;26(5):626-30.
36. Hannon H, Bagnis CI, Benhamou Y, Beaufile H, Sullivan M, Brosgart C, Izzedine H, Poynard T, Deray G. The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2):386-90.
37. Shiber JR. Lactic acidosis caused by nucleoside analogues. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):582-3.
38. Strid H, Simrén M, Björnsson ES. Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):570-5.
39. Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of Antiviral Nucleotides Adefovir and Cidofovir Is Induced by the Expression of Human Renal Organic Anion Transporter 1. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(3):383-93.
40. Cihlar T, Lin DC, Pritchard JB, Fuller MD, Mendel DB, Sweet DH. The Antiviral Nucleotide Analogs Cidofovir and Adefovir Are Novel Substrates for Human and Rat Renal Organic Anion Transporter 1. *Mol Pharmacol*. 1999;56(3):570-80.
41. Vela-Enríquez F, Sánchez-Vázquez AR, Cañabate-Reche F, Vicente Pintor A, Benavides Román R. Acyclovir-induced acute renal failure: An under-estimated secondary effect?. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(2):171-4.
42. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):206-10.
43. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005;9(2):158-69.
44. V Adhiyaman, M Asghar, A Oke, A D White, IU Shah. ephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med*. 2001;94(10):512-14.
45. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):545-53.
46. Strid H, Simrén M, Björnsson ES. Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):570-5.
47. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(6):819-23.
48. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1441-6. Epub 2004 Mar 5.
49. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(2):804-17.
50. Trifillis AL, Cui X, Drusano GL. Use of Human Renal Proximal Tubule Cell Cultures for Studying Foscamet-Induced Nephrotoxicity In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(11):2496-9
51. Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(4):289-90, 293-4, 296-7 passim.
52. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.