

29



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:
“NEFROTOXICIDAD COMO REACCION ADVERSA DE
MEDICAMENTOS”**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MIGUEL GONZALEZ PIÑA

ASESOR:

279599

MA. EUGENIA POSADA GALARZA.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

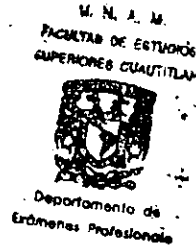
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVANZADA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

" Nefrotoxicidad como reacción adversa de medicamentos "

que presenta el pasante: Miguel González Piña

con número de cuenta: 9156054-2 para obtener el Título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 19 de Abril de 19 99

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u> <u>Q.F.B.</u>	<u>Ma. Eugenia R.Posada Galarza</u>	
<u>II</u> <u>MenFCH.</u>	<u>Beatriz de J.Maya Monroy</u>	
<u>III</u> <u>Q.F.B.</u>	<u>Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

DEDICATORIA.

En buena lógica, ¿no debería la mente del orador conocer la sustancia del tema sobre el que se dispone a hablar?

Platón, Fedro.

Vaya este esfuerzo dedicado a:

Mis Progenitores Reyes y Mago, por enseñarme a pescar en lugar de darme el pescado.

Mis Hermanos:

Rigo, por sembrar la semilla en suelo árido.

Gonzalo, por decirme que hay más de cien mentiras que valen la pena.

Claudia, por caminar siempre conmigo en el andén del metro.

Oscar, para que alcance la mariposa technicolor.

Mi tío José, por hacerme tan fácil la travesía de la infancia y mostrarme que hay cosas difíciles pero no imposibles.

Mis tres primos: Rubí, Aarón y Edgar por transmitirme su fortaleza y regalarme su inocencia.

Mis sobrinos: Hugo y César por hacerme amar los decibeles.

Aquellos que formaron parte importante de mi vida y ahora están al otro lado del silencio, adicionalmente sirva como homenaje: Mary, Emiliano; Alfonso, Bulmaro, Roberto etc.

La familia que me acogió en su seno sin hacerme sentir un extraño.

Todos mis compañeros de la F.E.S.C. y profesores, especialmente a Héctor, Claudia L., Claudia C., Edith y familia, Familia Cancino Sáenz, Marco y Gabriela. No se me juzgue por omisiones.

Los profesores del Seminario, con mi más amplio reconocimiento y admiración: M.F.H. Ricardo, M.F.H. Ma. Eugenia, M.F.H. Beatriz y Q.F.B. Cecilia.

Mis compañeros de Keyerson, especialmente a Aristeo, Saúl, Héctor, y mi par de segundos hermanos Francisco R. (Paco) y Tomás L. (Tom).

Mis compañeras de Silanes Araceli, Rosio, Mónica, Martha y Nancy. Mis compañeros Carlos y Jesús.

De manera especial a mis amigos Genaro y Andrea por que saben que es mentira que "la información es poder".

La mujer de mi vida (haciendo alarde de que los últimos serán siempre los primeros), por que ella sabe que $2 \neq 1+1$.

INDICE

	PAGINA
INDICE.	1
INDICE DE TABLAS.	4
INDICE DE FIGURAS.	5
I. OBJETIVO.	6
II. INTRODUCCION.	7
III. GENERALIDADES.	9
3.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (R.A.M.)	9
3.1.1. Reacciones adversas a medicamentos tipo I.	10
3.1.2. Reacciones adversas a medicamentos tipo II.	11
3.1.3. Estimación de la causalidad.	12
3.1.4. Clasificación de las reacciones	15
3.2. NEFROTOXICIDAD.	17
3.3. RIÑON.	19
3.3.1. Nefrona.	20
3.3.2. Función renal.	22
3.3.2.1. Formación de orina.	23

	PAGINA
3.3.3. Las glándulas suprarrenales.	27
3.3.3.1. Hormonas de la corteza adrenal.	28
3.3.3.2. Hormonas de la médula suprarrenal.	32
3.3.4. Otras hormonas importantes del riñón.	34
3.3.4.1. Renina.	34
IV. NEFROTOXICIDAD DE FARMACOS.	36
1. LESION GLOMERULAR.	39
2. LESION TUBULAR.	44
3. NEFRITIS INTERSTICIAL Y VASCULITIS.	49
4. RETENCION DE SODIO Y AGUA.	53
5. POLIURIA.	56
6. HIPOPOTASEMIA.	57
7. RETENCION DE AGUA.	58
8. HIPERPOTASEMIA.	59
9. ALTERACION DE LA FUNCION TUBULAR.	60
10. NECROSIS PAPILAR.	61
11. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.	62
12. NEFROCALCINOSIS.	65
13. NEFROPATIA POR ACIDO URICO.	65

INDICE DE TABLAS.

	PAGINA
TABLA 1. Algoritmo para estimar la causalidad de un evento adverso a medicamentos (según Naranjo).	14
TABLA 2. Receptores adrenérgicos.	32
TABLA 3. Nefrotoxicidad de los fármacos.	38

INDICE DE FIGURAS.

	PAGINA.
FIGURA 1. Algoritmo para estimar la causalidad de un evento adverso a medicamentos (según Jones).	13
FIGURA 2. La Nefrona.	21

I. OBJETIVO:

Realizar una revisión bibliográfica sobre los medicamentos que provocan nefrotoxicidad como una forma de reacción adversa.

II. INTRODUCCION

Los fármacos y sus metabolitos, en el caso de los medicamentos orales y parenterales, no así los de aplicación tópica, corren por torrente sanguíneo para llegar a su sitio de acción o para ser excretados. Durante este recorrido pasan por varios órganos. Los riñones son un camino obligado para tales sustancias ya sea como sitio blanco, o principalmente como vía de eliminación debido a que son consideradas como extrañas. Es en estos aspectos en que se podría inducir a un daño renal, hecho que en farmacia se conoce con el nombre de nefrotoxicidad por fármacos.

Los principales efectos renales indeseables, provocados por fármacos, incluyen una reducción en el flujo sanguíneo renal, velocidad de filtración glomerular y necrosis papilar, retención de sodio e hiperkalemia son causadas por antiinflamatorios no esteroideos. La nefritis intersticial puede presentarse con algunos otros medicamentos como los antibióticos beta lactámicos 32.

Han sido propuestos muchos diferentes factores en la participación de la inducción del daño incluyendo la concentración del fármaco debido al mecanismo contracorriente en el riñón, reducción en la perfusión medular, la cual, debido a la baja tensión de oxígeno en este tejido fácilmente conduce a un daño isquémico. Los diferentes fármacos pueden inducir nefrotoxicidad por diferentes mecanismos ³².

Por lo anterior es de interés del farmacéutico el conocimiento de la nefrotoxicidad de fármacos como reacción adversa de los mismos, con el fin de considerarlo en las propuestas terapéuticas.

III. GENERALIDADES

3.1. REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS (RAM).

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) define a las reacciones adversas de medicamentos como: “cualquier respuesta nociva, involuntaria e inesperada a un fármaco que ocurra al utilizar dosis en humanos con fines profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos o para la modificación de alguna función fisiológica”¹.

Ocasionalmente las RAM no son causadas por el ingrediente activo, sino por las impurezas formadas durante la manufactura, preservativos, vehículos, productos de degradación y excipientes, los cuales son considerados como terapéuticamente inactivos. Los lineamientos regulatorios para estos ingredientes son limitados por lo que su inclusión en el marbete es obligatorio sólo en preparaciones intravenosas ¹.

Las RAM resultan a partir de acciones conocidas o desconocidas que producen una toxicidad menor o mayormente predecible, así como también a una impredecible idiosincracia e hipersensibilidad ¹.

Los fármacos pueden provocar en general dos tipos de reacciones:

3.1.1 REACCIONES ADVERSAS TIPO I.

Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de un fármaco y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que causan una disfunción de algún tejido, órgano, sistema o del organismo completo. Este efecto nocivo causado por fármacos puede ser agudo, que dependerá de una administración de dosis altas produciendo efectos tan lentos que pueden producir la muerte, ó crónico, que dependerá de la administración prolongada de pequeñas pero frecuentes dosis, produciendo trastornos de leve intensidad pero progresivos.

Este tipo de reacciones se consideran como fenómenos previsibles porque son producidas por dosis por encima de las utilizadas terapéuticamente o por administración de pequeñas dosis acumulativas ³.

3.1.2. REACCIONES ADVERSAS TIPO II.

Son aquellas que no dependen de la dosis administrada del fármaco, sino de la capacidad del organismo para reaccionar ante él con una variabilidad entre los distintos individuos produciendo efectos nocivos inesperados. Esta capacidad cuantitativamente aumentada de la reactividad frente a tal sustancia es llamada idiosincracia. El estado idiosincrásico puede ser adquirido y de carácter ocasional o de naturaleza genética y de carácter permanente ³.

La información de las Reacciones Adversas esta siempre incompleta cuando un fármaco ha sido introducido por primera vez en el uso clínico. La exposición en el premercado para un fármaco a investigar es comúnmente limitado de 1,000 a 3,000 personas, por lo que la probabilidad de identificar reacciones adversas a medicamentos con una frecuencia de menos 1:1,000 es remota. El rango total de reacciones adversas puede no ser conocido hasta que un fármaco ha sido usado en: 1) En pacientes con amplia variedad de enfermedades, desordenes o condiciones; 2) En centenas de miles de pacientes, especialmente para eventos adversos con una incidencia de menos de 1 a 10 en 10,000 y 3) Por un período prolongado después de la exposición al fármaco ¹.

3.1.3 ESTIMACION DE LA CAUSALIDAD

Probar que un fármaco es responsable de un evento adverso específico en un individuo puede ser complicado en extremo debido a su exposición a múltiples fármacos y a las enfermedades hospitalarias. Para mejorar la detección de riesgos asociados con la terapia de fármacos los médicos deben reportar sus sospechas de nuevas y severas reacciones adversas a un fármaco si existe incertidumbre en su presencia.

Ha sido desarrollado un criterio por la “Reports Evaluation Branch” de la división de Epidemiología y Vigilancia de la Federal Drug and Administration (FDA) y otros en la forma de algoritmos que incluyen los siguientes criterios:

- 1) Una relación temporal entre la reacción adversa y el fármaco sospechoso.
- 2) Mejoramiento después de suspender el fármaco.
- 3) Recurrencia de la reacción adversa al reanudar el desafío con el fármaco.
- 4) La carencia de un efecto confuso.

En la figura 1 y la tabla 1 se presentan dos ejemplos de algoritmos utilizados.

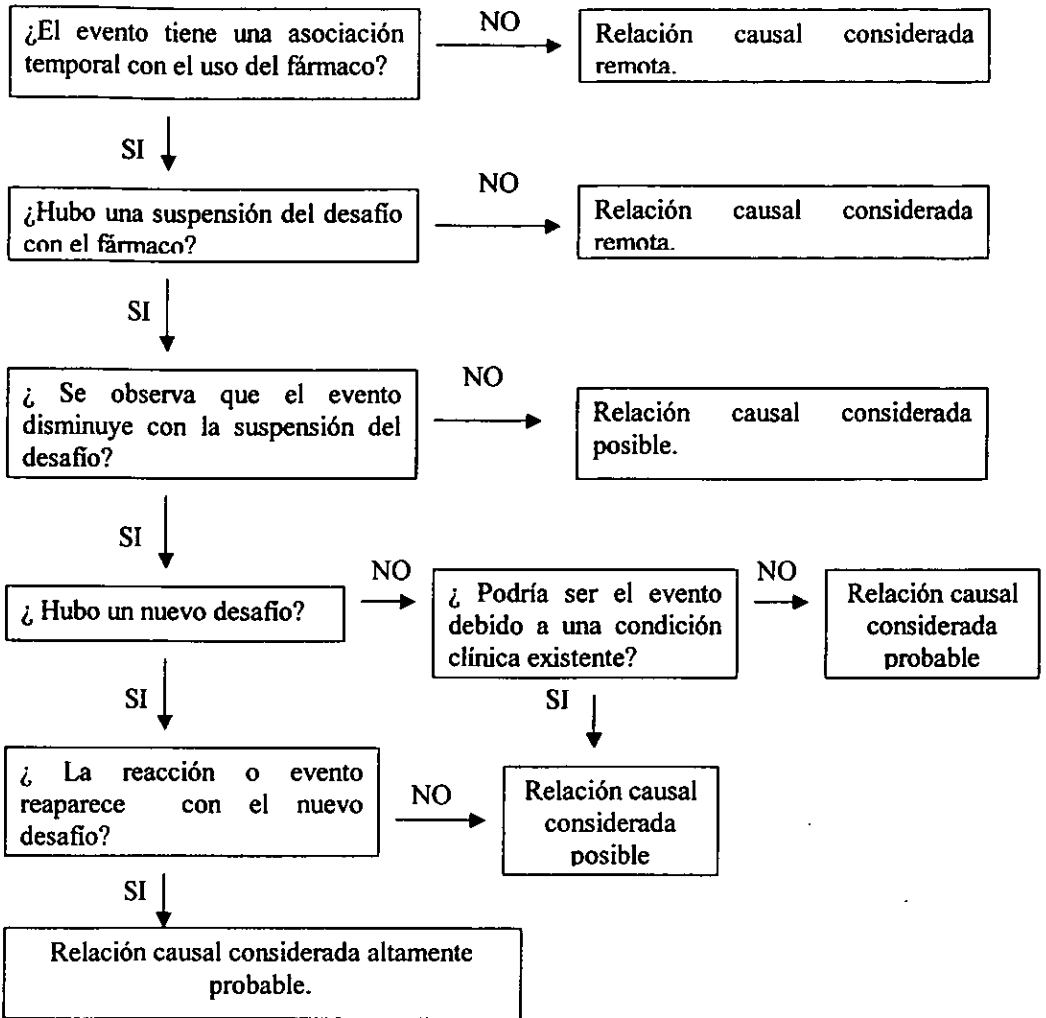


Figura 1. Algoritmo para estimar la causalidad de un evento adverso a medicamentos (Según Jones) 1.

Método Naranjo	Sí	No	No Sabe
1.¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2.¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3.¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4.¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5.¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6.¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7.¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8.¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9.¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10.¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

REACCION ADVERSA DEFINITIVA
 REACCION ADVERSA PROBABLE
 REACCION ADVERSA POSIBLE
 REACCION ADVERSA DUDOSA

PUNTUACION ≥ 9
 PUNTUACION 5-8
 PUNTUACION 1-4
 PUNTUACION ≤ 0

Tabla 1. Algoritmo para estimar la causalidad de un evento adverso a medicamentos (Según Naranjo) ²⁴.

3.1.4 CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Por lo anterior las Reacciones Adversas pueden ser clasificadas como 1:

- 1) **Altamente probable:** una reacción esta seguida de una secuencia razonablemente temporal después de la administración del fármaco o en la cual los niveles de fármaco han sido establecidos en fluidos corporales o tejidos; esta seguida de un patrón de respuesta conocido al presunto fármaco; y esta es confirmada por el mejoramiento de la suspensión (el paro) o reducción de la dosis del fármaco (suspensión del desafío), y la reaparición de la reacción al repetir la exposición (nuevo desafío) 1.

- 2) **Probable:** Esta es confirmada por el desafío y no podría ser explicada razonablemente por las características conocidas del estado clínico del paciente 1.

- 3) **Probable:** La reacción pudo haber sido producida por el estado clínico del paciente u otras formas de terapia administrada al paciente 1.

- 4) **Remota:** Cualquiera de estas reacciones no cumple los criterios anteriores, especialmente si el evento no tiene una asociación temporal razonable con el uso del fármaco ¹.

Otra clasificación utilizada para distinguir a las reacciones adversas esta determinada en función a su gravedad ³:

- 1) **Leves:** No requieren tratamiento, si necesitan una prolongación del tiempo de hospitalización ³.
- 2) **Moderadas:** Requieren un cambio en la estrategia terapéutica, aunque no es necesaria la interrupción del tratamiento y pueden prolongar el tiempo de hospitalización o necesitar un tratamiento especial ³.
- 3) **Graves:** Son altamente nocivas contra la vida, requieren interrupción del tratamiento y una terapia específica contra la reacción adversa ³.
- 4) **Letal:** Contribuyen a la muerte del paciente directa o indirectamente ³.

3.2. NEFROTOXICIDAD

La nefrotoxicidad es una manifestación indeseable de la administración de fármacos que afecta las funciones renales y que se agrupa en las reacciones adversas de medicamentos de tipo I y en algunas ocasiones de tipo II.

El riñón es un órgano importante y muchas veces único en la excreción de varios fármacos, además los que se excretan por él, alcanzan concentraciones que pueden ser nefrotóxicas ¹³.

En la función del riñón en la excreción de fármacos, estos pueden inducir alteraciones en el flujo sanguíneo renal, en la filtración glomerular, en la reabsorción tubular o en la secreción tubular. Los aminoglucósidos pueden producir deterioro en la función renal cuando se administran con otros nefrotóxicos (por ejemplo, con vancomicina en el tratamiento de *Staphylococcus epidermidis* puede incrementarse el riesgo de nefrotoxicidad, como lo plantea Plastino K. y cols.)²⁶. La reabsorción y secreción son especialmente sensibles al pH del fluido tubular y ambos son afectados por la competencia normal de metabolitos o sustancias químicas exógenas. Los mecanismos de secreción tubular son aniónicos o catiónicos, el sistema de

transporte catiónico posee gran especificidad y muchos fármacos y sus metabolitos aniónicos (por ejemplo: ácido úrico, salicilatos, sulfonamidas, sulfatos, glicina, conjugados glucurónicos, penicilinas, probenecid y tiacidas) pueden competir con metabolitos endógenos bloqueando este sistema de transporte para su excreción ¹.

La lesión tubular es la más común y como los fármacos que la producen son eliminados por el riñón, se acumulan cuando hay alguna lesión renal previa o como consecuencia de la alteración renal que produzcan. La Anfotericina B y el Cisplatino producen una nefrotoxicidad previsible que actúa como factor limitante de la dosis que se puede administrar.

Las Polimixinas, la Cefaloridina, los Aminoglucosidos y el Litio son tóxicos cuando se administran en dosis altas ya que su eliminación se reduce o coexisten otros factores nefrotóxicos. La necrosis papilar debida a analgésicos se ha relacionado con administraciones crónicas y a altas dosis, sin que estén bien establecidas las diferencias entre ellos ni su mecanismo. La nefritis intersticial tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (Fenindiona, Sulfamidas) o administración intermitente (Rifampicina). Los antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar un cuadro de insuficiencia

renal aguda debido a sus efectos emodinámicos intrarenales debido a la inhibición de la síntesis de Prostaglandinas muy frecuente al comienzo del tratamiento. La mayor parte de los efectos nefrotóxicos de los fármacos son reversibles al suprimir el tratamiento ¹³.

En los pacientes que sufren nefrotoxicidad por fármacos se presentan alteraciones hidroelectrolíticas que entrañan un riesgo de: retención de líquidos, hiponatremia, hipernatremia, hipermagnesemia, hiperuricemia y acidosis.

3.3. RIÑÓN

Ubicados en la región lumbar, los riñones son órganos cuya forma recuerda un frijol. Su función es la de filtración de sustancias de desecho formadas a partir del metabolismo de los alimentos, de entidades extrañas así como de productos de degradación. A demás están involucrados en la regulación de la presión sanguínea y de la concentración de iones sodio al secretar la renina y tiene un papel importante en la producción de eritrocitos secretando de igual manera la eritropoyetina ¹⁸.

3.3.1. NEFRONA

La nefrona (Fig. 2) es la unidad fundamental del riñón, la primera parte de ella es la estructura que se encuentra en la corteza y está revestida por un epitelio muy delgado que se llama Cápsula de Bowman, esta se invagina en un grupo de capilares llamado Glomérulo, tal complejo es denominado Corpúsculo Renal. En esta parte se realiza un ultra filtrado del plasma que pasa al túbulo renal modificándolo por resorción y secreción formando la orina. Después del Corpúsculo Renal se encuentran las porciones contorneada y rectal del túbulo proximal, a continuación hay un segmento delgado siguiendo con las porciones recta y contorneada del túbulo distal y por último continua con un túbulo o conducto colector ¹⁸.

La clasificación de las nefronas esta determinada por la localización de sus Corpúsculos en la corteza: las subcapsulares (superficiales) que son cortas y solo llegan hasta la zona externa de la médula, las yuxtamedulares que son largas y llegan profundamente hasta la zona interna de la médula, y las mediocorticales que presentan características comunes a los tipos anteriores ¹⁸.

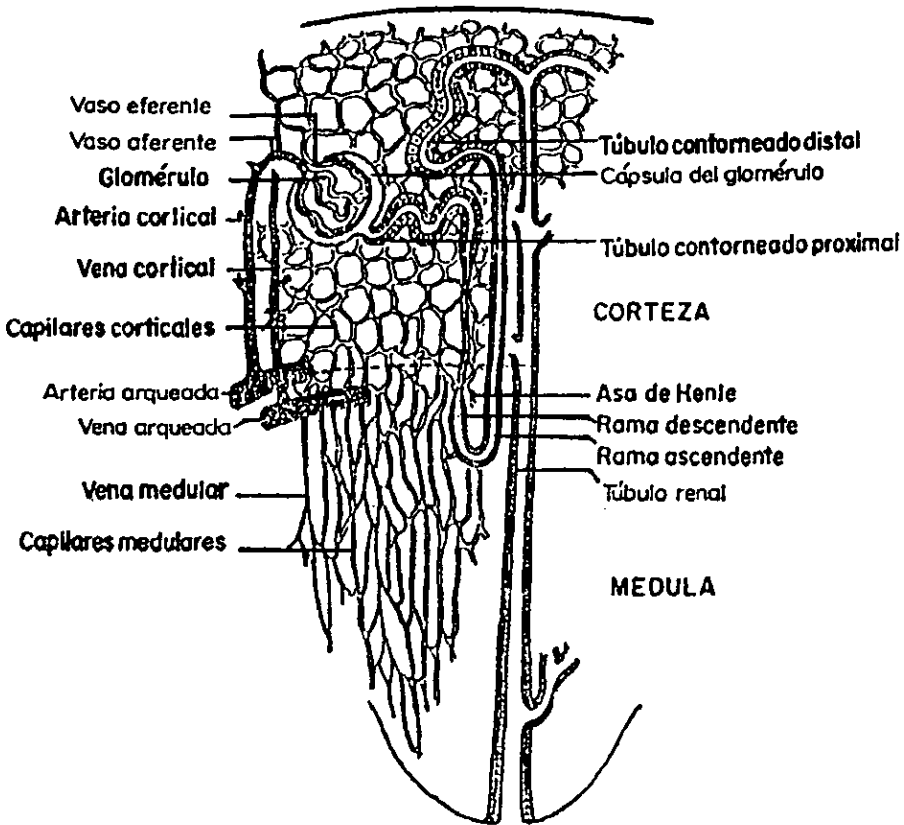


Fig. 2. La Nefrona 22.

3.3.2. FUNCION RENAL

El riñón realiza básicamente las siguientes funciones ²²:

- 1) Regulación de la presión osmótica de los líquidos extracelulares. Se lleva a cabo mediante la secreción de cantidades variables de agua y cloruros de sodio. Si se ingiere una gran cantidad de agua, la relación entre la cantidad de agua y los electrolitos varia de manera tal que también cambia evidentemente la densidad. Si se consume cloruro de sodio en exceso, sin aumentar la ingesta de líquido, la densidad se eleva ²².

- 2) Regulación del patrón electrolítico de los líquidos extracelulares. Controlan cada uno de los electrolitos del organismo involucrando los mecanismos de resorción y secreción tubulares. Esto se realiza bajo la influencia de las hormonas del hipotálamo y la corteza adrenal ²².

- 3) La excreción de desechos metabólicos ²².

- 4) Regulación del pH. Al regular la excreción de iones hidrógeno y de los electrolitos mantiene el pH dentro de los límites normales ²².

- 5) Regulación del volumen extracelular. Intervienen en la regulación del líquido extracelular por medio de la regulación de agua ²².

- 6) Secreción de renina. Ciertas células del aparato yuxtaglomerular de las arteriolas aferentes responden a los cambios en la presión arterial secretando una sustancia denominada renina. La renina llega a torrente sanguíneo y funciona como enzima proteolítica activando una globulina plasmática llamada angiotensinógeno que da lugar a la angiotensina I. Bajo la influencia de otra enzima plasmática, se separan dos aminoácidos de la angiotensina I para formar angiotensina II, esta es un potente vasopresor, además de que estimula la liberación de aldosterona en la corteza adrenal²².

3.3.2.1. FORMACION DE LA ORINA.

Se realizan tres procesos en esta función: la filtración glomerular, la resorción y la secreción en los túbulos renales.

En la filtración glomerular, el glomérulo funciona como un ultrafiltro, permite el paso de las partículas de dimensiones menores a los poros endoteliales y separando a las sustancias coloidales pequeñas y no coloidales del plasma. La

composición y concentración de los materiales filtrados es la misma que la del plasma debido a que el filtrado es selectivo solamente en el tamaño de partícula. El filtrado, por lo general, se describe como “libre de proteínas”, aunque puede contener pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas de bajo peso molecular que se filtran a través de la membrana glomerular, que después se reabsorben en los túbulos renales por pinocitosis 22.

El proceso de filtrado en el glomérulo, esta en relación directa con la presión sanguínea. La presión hidrostática en el glomérulo es de 75 a 80 mm de mercurio, y la presión osmótica por proteínas es de 25 mm de mercurio. La presión hidrostática para la filtración de 170 a 180 litros de filtrado libre de proteínas es de 50 mm de mercurio o más, esta presión debe ser suficiente para vencer la resistencia del movimiento del filtrado dentro del túbulo renal. Por lo anterior, la presión de filtración total es igual a la presión hidrostática glomerular menos la presión osmótica por proteínas y la presión de retroceso en los túbulos. La presión de retroceso aumenta cuando existe presión intrauretral, la cual a su vez, se eleva si existe obstrucción de las aberturas uretrales hacia la vejiga, o la obstrucción de la uretra 22.

La tasa de filtración promedio es de 120 ml por minuto. Esto significa que se filtran de 170 a 180 litros hacia los túbulos renales en 24 horas. El gasto urinario es de aproximadamente 1 ml por minuto o 1.5 litros en 24 horas. El filtrado libre de proteínas cambia en cuanto a volumen y composición durante su paso por el túbulo gracias a la reabsorción de 168 a 169 litros de agua y algunos de sus constituyentes ²².

Las células tubulares son las responsables de la resorción de materiales hasta llegar a los niveles sanguíneos aproximadamente normales además llevan a cabo un proceso de secreción, que esta relacionado particularmente con el equilibrio ácido-básico, aunque también se secretan otros materiales como la creatinina. La mayor parte de la reabsorción es un proceso activo que involucra a los transportadores dentro de la célula tubular, los cuales transportan a la sustancia a través de la membrana. Existe un límite en el funcionamiento del sistema del transporte activo, cuando ese límite se alcanza, el material presente en cantidades excesivas, como por ejemplo la glucosa, no se reabsorbe por completo y se secreta en la orina. La resorción de sustancias de transporte tiene un umbral. El umbral de una sustancia es el nivel sobre el cual la sustancia aparece en la orina; si el nivel es menor, no aparece en ella.

Además del transporte activo, existe el transporte pasivo a través de la membrana por los mecanismos de difusión y ósmosis ²².

La reabsorción tubular varía en las diferentes partes del túbulo, como se indica a continuación:

- 1) Túbulo contorneado proximal y miembro descendente. La glucosa, los aminoácidos, las vitaminas y las proteínas, el bicarbonato y el sodio (bajo la influencia de la aldosterona) son absorbidos en forma activa; el cloruro, el sulfato y la urea se absorben en forma pasiva; el agua se reabsorbe junto con estas sustancias sin que se produzca un cambio en la presión osmótica. De esta forma se reabsorbe el 80 % del agua; a este mecanismo se le llama reabsorción obligatoria de agua ²².

- 2) Asa de Henle. El sodio se reabsorbe en forma activa en el miembro ascendente hacia el líquido medular intersticial, aumentando su presión osmótica. Esto provoca una resorción subsecuente de agua en el miembro descendente y conducto colector, con lo cual la orina se concentra ²².

3) Túbulo contorneado distal y conductos colectores. Continúa la resorción activa de sodio (a cambio del potasio o del hidrógeno secretados) y la resorción de agua. El filtrado se concentra progresivamente y su volumen se reduce gracias a la resorción de agua bajo la influencia de la hormona antidiurética, según las necesidades del organismo. Este mecanismo se denomina resorción facultativa (opcional). Así se reabsorbe de 10 % a 15 % del agua aproximadamente 22.

3.3.3. LAS GLANDULAS SUPRARRENALES.

Son dos estructuras situadas encima de cada riñón, la que se encuentra en el riñón derecho tiene forma triangular y la del riñón izquierdo tiene forma semilunar. Su tamaño es variable y poseen un peso medio individual de entre 5.0 g a 9.0 g . Estan rodeadas de una cápsula delgada; en su interior estan formadas por dos tejidos: el externo o corteza y el interno o médula 22.

El riego sanguíneo de estas glándulas muy vascularizadas procede de las arterias aorta, frénicas inferiores y de las renales. La sangre regresa por las venas suprarenales 22.

Las fibras nerviosas proceden de los plexos celiacos y renal (nervios esplácnicos). La extirpación de las glándulas produce postración, debilidad muscular y disminución del tono vascular, seguida por la muerte en unos cuantos días. Estos síntomas se deben a la extirpación de la corteza; la falta de médula no produce alteraciones graves ²².

3.3.3.1. HORMONAS DE LA CORTEZA ADRENAL

La corteza adrenal secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides. Se dividen en mineralcorticoides y glucocorticoides. También secreta pequeñas cantidades de andrógenos y porciones pequeñas de estrógenos ²².

1.- Los glucocorticoides se oponen a algunas acciones de la insulina ¹⁹, su acción predominante es la regulación del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Poseen también una notable acción antiinflamatoria y antialérgica ²². Su secreción excesiva es la causa de la enfermedad de Cushing, en la que se registra fatiga y pérdida de la masa muscular, debido al exceso de conversión de aminoácidos en glucosa ¹⁹.

El cortisol es el glucocorticoide más importante, promueve la gluconeogénesis desde los aminoácidos y el depósito de glucógeno en el hígado, aumenta la glucosa de la sangre y disminuye el empleo periférico de la glucosa. Estimula también el empleo de los ácidos grasos y la cetogénesis ¹⁹.

Los glucocorticoides llevan a cabo principalmente las siguientes funciones:

- a) Efecto en el metabolismo de los carbohidratos. El hígado sintetiza glucógeno a partir de no carbohidratos y disminuye la tasa de utilización de la glucosa en las células ²².
- b) Efecto en el metabolismo proteico. Disminuyen el anabolismo proteico, la síntesis de proteínas y la movilización de aminoácidos de los tejidos, por lo que reducen el contenido de proteínas. Las proteínas en el hígado aumentan y por consecuencia se produce una liberación mayor de proteínas hacia la sangre. Aumentan la permeabilidad de los hepatocitos a los aminoácidos y la disminuyen en las células musculares ²².
- c) Efecto en el metabolismo de las grasas. Provocan la movilización de las grasas de los depósitos (adipocinesis) o incrementan la tasa de

almacenamiento de las mismas en el tejido adiposo (lipogénesis) , según las necesidades 22.

d) Efecto en la sangre y en la linfa. Reducen el número de eosinófilos circulantes y el tamaño del tejido linfático 22.

2.- Los mineralcorticoides. Promueven la retención de sodio y la pérdida de potasio por los riñones; a través de esta acción estas hormonas mantienen el balance de agua y de sales en el cuerpo 19.

La aldosterona, que es el mineralcorticoide más importante, ejerce su acción a nivel del túbulo renal estimulando la resorción de sodio; esta resorción atrae iones cloro y ambos entran en la sangre. En esta forma, se mantienen el contenido de sodio y cloro en los tejidos extracelulares. Junto con la sal, se reabsorbe agua como resultado del aumento en la presión ósmótica. La resorción de potasio se reduce, de manera que este mecanismo también controla la relación sodio-potasio en los líquidos corporales 22.

La secreción de aldosterona aumenta en los siguientes casos:

- Una disminución en el volumen extracelular.
- Un aumento en el potasio extracelular.
- Una disminución en el sodio extracelular.
- Un aumento en la formación de angiotensina.

Una disminución en la secreción de la aldosterona provoca acidosis debido a la reducción de sodio en la sangre; un aumento en la secreción ocasiona un estado alcalótico ²².

3.- Hormonas de las gónadas. Se han aislado de la corteza adrenal diversas hormonas que influyen en los órganos sexuales, por ejemplo, los andrógenos, los estrógenos y la progesterona ²².

Los andrógenos estimulan el crecimiento, la maduración y la conservación del sistema reproductor masculino y de los tejidos sexuales accesorios, los estrógenos regulan las actividades del sistema reproductor femenino. Sin embargo los andrógenos y los estrógenos poseen también efectos significativos sobre la mayor parte de los tejidos no reproductores del cuerpo. Por ejemplo, los andrógenos estimulan el crecimiento en los músculos esqueléticos ¹⁹.

3.3.3.2. HORMONAS DE LA MEDULA SUPRARRENAL

La médula suprarrenal secreta dos hormonas aminadas que pertenecen al grupo químico de las catecolaminas y se les llama también aminas simpaticomiméticas por tener el mismo efecto que el sistema nervioso simpático. Estas aminas son solubles en agua y se derivan de la tirosina por la vía de la 3,4-Dihidroxifenilalanina (Dopa), otro intermediario de esta conversión es la 3,4-Dihidroxifeniletilamina (Dopamina) ¹⁹.

La primera de estas hormonas es llamada epinefrina (adrenalina), se acumula en las vesículas de cromatina en las células de la médula adrenal. Los impulsos nerviosos que llegan a la médula producen la exocitosis de la adrenalina de estas vesículas al fluido extracelular circundante y desde ahí a la sangre. La epinefrina aumenta el ritmo cardíaco, la salida del corazón y la presión de la sangre, preparando el sistema cardiovascular para una acción repentina, estimula la degradación del glucógeno hepático liberando glucosa a la sangre, promueve la degradación del glucógeno del músculo esquelético, hasta lactato, por la vía de la glucólisis, con lo que estimula la formación glucolítica de Adenosin Trifosfato (ATP). En general la epinefrina afecta a

todas las estructuras del cuerpo inervadas por el sistema nervioso simpático reforzando su acción ¹⁹.

La segunda es la norepinefrina (noradrenalina), que al igual que la adrenalina proporciona al cuerpo el medio para conservar carbohidratos para el cerebro durante los períodos de hipoglucemia. En general la norepinefrina es más efectiva en la vasoconstricción ²².

Los efectos producidos por la adrenalina y noradrenalina pueden ser separados en cuatro categorías, en base a sus diferentes sensibilidades a ciertas sustancias (Cuadro 1). Estas diferencias a su vez, se deben a la existencia de cuatro tipos de receptores de catecolaminas . Los efectos de la estimulación de los receptores β_1 y β_2 se producen por activación de la adenilatociclasa, con aumento consecutivo en Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Los receptores A_1 producen sus efectos activando la fosfolipasa C, en tanto que los A_2 lo hacen inhibiendo la adenilatociclasa, disminuyendo AMP cíclico intracelular ¹⁵.

TIPO DE RECEPTOR	RESPUESTA A LAS CATECOLAMINAS	MECANISMO DE ACCION
α_1	NA>A	Ca ²⁺ ↑
α_2	NA>A	AC↓
β_1	A=NA	AC↑
β_2	A>NA	AC↑

Tabla 2. Receptores adrenérgicos ¹⁵.

NA= Noradrenalina, A= Adrenalina, Ca²⁺↑ = Activación por calcio, AC↓ = Inhibición de adenilatociclasa, AC↑ = Activación de adenilatociclasa.

La catecolamina llamada dopamina produce vasodilatación renal, probablemente al actuar sobre receptores específicos para la dopamina. También produce vasodilatación mesentérica. En otras partes produce vasoconstricción y tiene un efecto inotrópico positivo sobre el corazón ¹⁵.

3.3.4. OTRAS HORMONAS IMPORTANTES DEL RIÑÓN.

3.3.4.1. RENINA.

La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares que rodean a las arteriolas renales aferentes a su entrada a los glomérulos. Así, la secreción de

IV. NEFROTOXICIDAD DE LOS FARMACOS.

Los agentes terapéuticos pueden acompañarse de diversos síndromes clínicos en nefrología; es posible que causen insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, enfermedades glomerulares renales y diversos trastornos de líquido electrolitos. Como estas enfermedades suelen ser reversibles, es importante considerarlas en el diagnóstico diferencial de muchos trastornos clínicos.

La lesión tubular es la más característica y suele ser dosis-dependiente; como los fármacos que la producen se eliminan por el riñón, aquellos se acumulan cuando hay lesión renal previa o como consecuencia de la alteración renal que produzcan. La anfotericina B y el cisplatino producen una nefrotoxicidad previsible que actúa como factor limitante de la dosis que se puede administrar. Las polimixinas, la cefaloridina, los aminoglucósidos y el litio causan toxicidad cuando se utilizan dosis altas, esta reducida su eliminación o coexisten otros factores nefrotóxicos. La necrosis papilar por analgésicos se ha relacionado con el abuso crónico y a dosis altas, sin que esten bien establecidas las diferencias entre ellos ni su mecanismo. La nefritis intersticial

tiene un carácter idiosincrásico relacionado con hipersensibilidad (fenindiona, sulfamidas) o administración intermitente (rifampicina). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden provocar un cuadro de insuficiencia renal aguda (por sus efectos hemodinámicos intrarrenales debido a la inhibición de la síntesis de prostanglandinas), más frecuente al comienzo del tratamiento y en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal ¹³.

Por otra parte los fármacos pueden provocar alteraciones hidroelectrolíticas que entrañan un riesgo para el paciente que los consume: retención de líquidos (AINE, ciclofosfamida, clofibrato, clorpropamida, estrógenos, vincristina), hiponatremia (carbamazepina, ciclofosfamida, clorpropamida, morfina, tolbutamida, vincristina), hipernatremia (dosis altas de ampicilina, carbenicilina o penicilina G sódica), hipermagnesemia (sales de magnesio como antiácidos o laxantes), hiperuricemia (tiazidas) y acidosis (acetazolamida, fenformina, isoniazida, ácido nalidíxico, nitrofurantoína) ¹³.

En la tabla 3 se indican las alteraciones renales y los fármacos que pueden producirlas.

1. Lesión Glomerular		2. Lesión Tubular	
Captopril	Litio	Aminoglucósidos	Cefalotina
Dapsona	Oro	Amfotericina B	Cisplatino
Fenoprofeno	Penicilamina	Cefaloridina	Colistina
Halotano	Piroxicam	Litio	Polimixina B
Hidralazina	Probenecida	Paracetamol	
Indometacina	Trimetadiona		
3. Nefritis intersticial y vasculitis.		4. Retención de sodio y agua	
AINE	Meticilina	Corticoides	Diazóxido
Alupurinol	Metoxifluorano	Esteroides	Fenilbutazona
Cefalotina	Rifampicina	androgénicos	Indometacina
Agente de contraste	Sulfamidas	Estrógenos	Carbenoxolona
Fenindiona			
5. Poliuria		6. Hipopotasemia	
Vitamina D	Litio	Corticoides	Carbenoxolona
Desmetilclortetraciclina	Destropropoxifeno	Diuréticos perdedores de potasio	Amfotericina B
7. Retención de agua		8. Hiperpotasemia	
Clorpropamida	Tiazidas	Diuréticos ahorradores de potasio	Captopril
Carbamazepina			Enalapril
9. Alteraciones de la función tubular		10. Necrosis papilar	
Acetazolamida	Tetraciclinas	Analgésicos (abuso crónico a altas dosis)	
Amfotericina B	caducadas		
11. Insuficiencia renal aguda		12. Nefrocalcinosis	
AINE	Opiáceos	Acetazolamida (uso crónico)	Vitamina D (sobredosis con hipercalciuria)
Antihipertensivos parenterales	Dextranos de bajo peso molecular		
Captopril			
13. Nefropatía por ácido úrico		14. Cristaluria	
Citotóxicos	Tiazidas	Sulfamidas	

Tabla 3. Nefrotoxicidad de los fármacos.

1. LESION GLOMERULAR.

Esta alteración por los fármacos sobre el riñón incluyen proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis.

CAPTOPRIL^{3, 28}.

El uso de captopril combinado con un diurético del A.S.A. corrige eficazmente la hiponatremia de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y puede ser eficaz en otros estados de expansión del líquido extracelular caracterizados por un aumento de la actividad del eje renina-angiotensina (cirrosis o síndrome nefrótico). La dosis de captopril debe calcularse cuidadosamente (dosis inicial, 12.5 mg cada 8-12 hrs.) para evitar la hipotensión y la consecuente disminución de la perfusión renal. Si la respuesta diurética es escasa o la hiponatremia es grave (por ejemplo sodio sérico menor a 105 meq/L) la diálisis es un baño con una concentración adecuada de sodio puede corregir la hiponatremia sin producir expansión del volumen del líquido extracelular.

Los efectos adversos sobre el riñón han sido relacionados a la dosis y más frecuentemente en pacientes con función renal alterada; la proteinuria ha ocurrido principalmente en los enfermos renales y algunos de esos pacientes

desarrollaron síndrome nefrótico. Existen evidencias de deterioro en la función renal, incluyendo incremento en las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina; un fallo renal agudo reversible ha sido reportado en pacientes con disfunción renal y puede ser agravada por hipovolemia.

Existen reportes de fallo renal agudo reversible en pacientes con estenosis de la arteria renal.

DAPSONA ^{3, 16, 28,}

Pertenece al grupo de las sulfonas, la dapsona posee una baja absorción por ingestión oral. Es ampliamente distribuida y sufre una excreción por bilis con una subsecuente reabsorción. Como un resultado de la desviación henterohepática esta persiste en el cuerpo por una o dos semanas después de su administración. En la segunda semana es incrementada ligeramente en dosis desde 25 hasta 300 mg. Los principales efectos adversos son anemia y lesión glomerular debido a reacciones de hipersensibilidad.

FENOPROFENO ^{10, 28,}

Al rededor del 2% de 398 pacientes presentaron con el fenoprofeno una falla renal inducida. El curso de la enfermedad puede ser prolongado tomando cerca de un año para la recuperación total.

HALOTANO ²⁸.

Fué detectado fallo renal con un incremento en las concentraciones de urea y creatinina en sangre, las cuales comenzaron 11 días después de que fué administrada una anestesia de halotano, oxígeno y óxido nítrico a una mujer de 65 años de edad. Esta paciente requirió de diálisis semanal por los siguientes 10 meses.

Se tiene conocimiento de dos casos reportados de fallo renal y hepático que fueron fatales después de la exposición al halotano.

HIDRALAZINA ²⁸.

El flujo sanguíneo renal y coronario son usualmente incrementados por hidralazina. Sin embargo en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica ya establecida y síntomas de angina de pecho pueden empeorar, y la función renal no es mejorada en los pacientes con glomerulonefritis u otros desordenes que esta produce en la hipertensión renal.

INDOMETACINA ^{28, 32}.

Una amplia información ha sido acumulada sugiriendo que las prostaglandinas auxilian en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular en estados fisiopatológicos. Esto es particularmente

válido en desordenes caracterizados por un volumen bajo efectivo de plasma: cirrosis con ascitis, fallo cardíaco y el síndrome nefrótico, donde los efectos vasoconstrictores de la actividad nerviosa renal, involucran catecolaminas, angiotensina II y vasopresina. Esto, en el caso de la indometacina, hace que no sea asombroso que cause una sorprendente disminución en la velocidad de filtración glomerular en pacientes con síndrome nefrótico.

La inhibición de síntesis de prostanglandinas puede tener varios efectos severos, y puede inducir fallo renal agudo, invariablemente en pacientes con función renal aparentemente normal.

LITIO ^{3, 28}.

El 95% de litio se excreta por vía renal, un proceso favorecido por una carga de sodio iónico. Así, cualquier situación que conduzca a una pérdida de sodio, ya sea enfermedad o diurético plantea un riesgo de toxicidad. En pacientes con riesgo de enfermedad renal puede ser prudente administrar la dosis entera tras la comida de noche, así, mejora el cumplimiento a pesar de alcanzar los colaterales máximos durante la noche, los períodos de niveles sanguíneos bajos con la dosis diaria única se cree que protegen los riñones.

ORO (ACCION ANALGESICA, ANTIINFLAMATORIA) 3.

Los compuestos de oro están contraindicados en pacientes con nefropatía , por lo que antes de su administración debe realizarse análisis de orina, esta prueba debe repetirse antes de cada inyección durante el primer mes y después de cada una a dos semanas. La presencia del antígeno HLA-OR3 puede advertir sobre un riesgo aumentado de efectos secundarios renales. La reacción nefrotóxica del oro incluye albuminuria con síndrome nefrótico. El oro debe suspenderse si aparecen algunas de las manifestaciones citadas, se podrá administrar un corticoide.

PENICILAMINA (ANTIINFLAMATORIO) 3.

Como el oro cuando es utilizado como una alternativa de este en reumatología, puede producir proteinuria y nefrosis, las cuales son reversibles si el fármaco se retira rápidamente. Por lo anterior está contraindicada en enfermedad renal.

PIROXICAM 3, 28, 32.

Efectos sobre electrolitos.

Hipercalcemia reversible, acidosis hiperclorémica.

Nefropatía aguda con principal característica de Henoch-Schönlein púrpura, fallo renal agudo, urahemia con hipercalemia, y nefritis intersticial aguda han sido asociados con la administración sistémica de piroxicam. Síndrome nefrótico y nefritis intersticial ha sido reportado en un paciente siguiendo aplicación tópica de piroxicam gel.

PROBENECIDA ²⁸.

Ha sido reportado síndrome nefrótico. Cuando se utiliza de manera crónica puede precipitar y atacar y atacar agudamente al riñón, causar cálculos renales sin hematuria.

TRIMETADIONA ²⁸.

Causa síndrome nefrótico, este padecimiento desaparece al suprimir la administración del fármaco.

2. LESION TUBULAR.

AMINOGLUCOSIDOS ^{5, 28, 30}.

La nefrotoxicidad relativa de los aminoglucósidos de uso común suelen relacionarse con el número de grupos amino libres de la molécula del fármaco.

Gentamicina: Una nefrotoxicidad reversible puede ocurrir como una falla renal aguda en asociación con la administración de otros agentes nefrotóxicos. Se ha encontrado necrosis tubular y nefritis intersticial después de la ingestión dosificada del fármaco. El decremento de la velocidad de filtración glomerular es observada usualmente solo después de algunos días y puede estar presente después de que ha sido discontinuada la terapia. La nefrotoxicidad de la Gentamicina es principalmente debida a su componente C_2 . Se ha propuesto que una dosificación diaria de Gentamicina disminuye la nefrotoxicidad, pero esto sólo ha sido comprobado en animales.

Un estudio determino que los aminoglucósidos estan relacionados directamente al daño tubular renal.

AMFOTERICINA B ^{3, 28, 34}

Si se administra a dosis de 3.0 a 5.0 g en base acumulativa, los efectos tóxicos son irreversibles.

Un análisis de regresión logística revela una relación de nefrotoxicidad con administración concomitante con aminoglucósidos para contribuir al fallo renal.

Los pacientes que reciben Amfotericina B para el tratamiento de micosis, debido a su larga duración de tratamiento, tiene altas probabilidades de

desarrollar un estado nefrotóxico. Recientes estudios han demostrado que la alta entrada de sodio durante la terapia con Amfotericina B puede disminuir la incidencia de su nefrotoxicidad mediante una inhibición del sistema de retroalimentación tubuloglomerular, el proceso responsable de la respuesta vasoconstrictora a la Amfotericina.

CEFALORIDINA ²⁸.

Necrosis tubular renal ha sido detectada después de la administración de cefaloridina en dosis mayores de 4.0 g por día.

CEFALOTINA ²⁸.

Dosis altas de cefalotina han producido necrosis tubular aguda en ciertos casos, y dosis habituales (8 a 12 g por día) han causado nefrotoxicidad en pacientes con enfermedad renal preexistente.

CISPLATINO ^{3, 28}.

La mayor toxicidad causada por el cisplatino es el deterioro acumulativo, relacionado con la dosis, de la función tubular renal, que se produce regularmente durante la segunda semana del tratamiento. Cuando se

administran dosis mayores o tratamientos repetidos, puede haber daños renales irreversibles.

Se efectuó un estudio prospectivo para la identificación temprana de la disfunción renal inducida por el cisplatino, en 62 pacientes con varias formas de cáncer, donde se concluyó que las diferentes variables fisiológicas y farmacológicas son potencialmente relevantes tanto como la farmacocinética del platino, aunque fueron indicadores independientes de la disfunción renal.

Tiene nefrotoxicidad dependiente de la dosis.

COLISTINA ²⁸.

El efecto más significativo de la colistina es su toxicidad renal a nivel de los túbulos renales, estos daños pueden estar potenciados por otros compuestos nefrotóxicos como los aminoglucósidos o la cefaloridina.

LITIO ^{3, 28}.

El examen de biopsias renales de pacientes expuestos al carbonato de litio durante períodos de menos de un año o varios años ha revelado cambios degenerativos y respuestas inflamatorias en el riñón, incluyendo deformación y aparente destrucción de la nefrona, puede haber pérdida de la función renal o tubular.

PARACETAMOL 28, 32.

Fallo renal agudo con necrosis tubular aguda puede desarrollarse en ausencia de daño hepático. Un paciente desarrollo necrosis tubular aguda de riñones de entre 41 pacientes que ingirieron una sobredosificación, de más de 15 g, con recuperación posterior a la supresión del fármaco.

POLIMIXINA B 3,16, 28.

La polimixina B es más nefrotóxica que la colistina, pero en general la actividad antibacteriana de este compuesto es proporcional a su toxicidad. Las células epiteliales de los túbulos renales son las más afectadas.

Concentraciones excesivamente altas y sostenidas de polimixina B se desarrollan en el plasma de los pacientes con insuficiencia renal; neurotoxicidad y nefrotoxicidad, incluyendo anuria y necrosis tubular son más frecuentes y más intensas en estos individuos.

SULFAMIDAS 3, 16.

Anuria y muerte puede producirse en pacientes en los que no se detecta cristaluria ni hematuria, y en cuya autopsia la lesión que se encuentra es necrosis tubular o angeítis necrosante.

3. NEFRITIS INTERSTICIAL Y VASCULITIS.

A.I.N.E. 3, 28, 32.

La frecuencia con que los A.I.N.E. están involucrados con la nefritis intersticial es sorprendente: están implicados el fenoprofeno, naproxeno, pirioprofeno, benoxaprofeno, alclofenaco, piroxicam, aspirina y diflusinal. Estos fármacos pertenecen a diferentes clases químicas y comunmente actúan como anti reumáticos. Cerca del 2% de 398 pacientes presentaron un fallo renal inducido por estos fármacos, específicamente sufrieron nefritis intersticial aguda. Cerca del 30% de los pacientes afectados requirieron diálisis por algún tiempo y se recuperaron por completo después de un año, otro 30% no se recuperó completamente. Debido a que la enfermedad requiere algunos meses de la exposición al fármaco, se ha sugerido que la nefritis intersticial es debida a una respuesta inmune mediada por las células. Las células CD8 son las especies predominantes en los filtrados intersticiales.

Referencias sobre fallo renal reversible y síndrome nefrotico en pacientes tomando fenoprofeno como los demás AINE'S.

ALOPURINOL 28.

El alopurinol fomenta los síntomas de vasculitis en daño hepático y renal.

CEFALOTINA 3, 28.

Ha ocurrido fallo renal y agudo durante la terapia con cefalotina sódica. Algunos casos de nefropatía de la cefalotina aparecen con necrosis tubular aguda, mientras que otros exhiben signos de hipersensibilidad con desarrollo de rash y eosinofilia, así como también deterioro de la función renal con posible nefritis intersticial aguda. Se han sugerido algunos factores asociados con la nefrotoxicidad incluyendo dosificaciones altas (usualmente 12 g diarios), deterioro de la función renal, una edad sobre 50 años, reducción en el aclaramiento renal debido a factores tales como cirugía, deshidratación o shock, reacciones de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas, uso concomitante de otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos o diuréticos.

AGENTES DE CONTRASTE 3.

Todos los agentes de contraste radiográficos son, hasta cierto punto nefrotóxicos. Su incidencia de toxicidad renal es superior cuando se administran por vía intraarterial.

Los factores de riesgo predisponentes son la hipoperfusión, una insuficiencia renal, la depleción del volumen del líquido extracelular, edad mayor de 60 años, melanoma, hiperuricemia, la insuficiencia cardíaca congestiva, diabéticos con insuficiencia renal y exposiciones múltiples a intervalos cortos.

FENINDIONA 28.

Causa serios efectos secundarios, muchos de los cuales han sido mortales entre ellos produce daños renales con necrosis tubular y nefritis intersticial.

METICILINA 28.

Puede producir nefritis intersticial, biopsias realizadas muestran un infiltrado mononuclear con eosinofilia y daños tubulares.

Hay IgG en el intersticio, esta reacción es generalmente reversible. La vasculitis del riñón o la piel puede relacionarse con la hipersensibilidad.

METOXIFLUORANO 3, 16, 27.

El factor en la producción de la nefrotoxicidad del metoxifluorano es la cantidad de la anestesia administrada al paciente; esto puede ser correlacionado directamente con la concentración de fluoruro inorgánico sérico. El ácido oxálico y el fluoruro inorgánico son metabolitos del metoxifluorano, el primero es el principal responsable de la insuficiencia renal poliúrica y de la nefritis intersticial.

RIFAMPICINA 3, 28.

Se tienen datos de fallo renal inducido por la rifampicina en 2 pacientes de 82 estudiados, otro reporte indica que la terapia intermitente o interrumpida parece ser un factor de riesgo para esta complicación. Muchos casos presentaron ligero o severo fallo renal oligúrico. Muchos de los pacientes se recuperaron con cuidados de soporte apropiados. El mecanismo de fallo renal es aún desconocido pero es algunas veces asociado al shock y hemólisis aguda y puede tener una base inmunológica en algunos pacientes. Biopsias renales en algunos pacientes han evidenciado necrosis tubular, lesiones túbulo intersticiales, necrosis cortical, leve daño tubular o glomerulonefritis.

SULFAMIDAS 3, 16.

Cada sulfamida libre y ecetilada, es procesada por el riñón en forma característica. En todos los casos, la filtración glomerular es un factor importante y se producen diversos grados de reabsorción tubular.

Durante la administración de las sulfamidas pueden aparecer lesiones vasculares. Puede producirse anuria o muerte en cuya autopsia la lesión que se encuentra es necrosis tubular, nefritis intersticial o angéitis necrosante.

4. RETENCION DE SODIO Y AGUA.

CORTICOIDES 4, 16.

En el tratamiento con corticoides existen disturbios del balance electrolítico, manifestándose en la retención de sodio y agua, con edema e hipertensión. Los disturbios en el balance electrolítico ocurren naturalmente con corticotropina, cortisona e hidrocortisona, pero son menos frecuentes con muchos derivados sintéticos tales como betametazona, dexametazona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona.

ESTEROIDES ANDROGENICOS 28.

Tanto los naturales como los sintéticos pueden causar entre los principales efectos adversos: retención de sodio y agua, edema e hipercalcemia.

ESTROGENOS 4, 16.

Se ha observado hipertensión aproximadamente en el 5% de la mujeres que consumen anticonceptivos orales. En efecto puede atribuirse a los estrógenos de los preparados y resulta de la retención de sodio y agua provocados por estos.

DIAZOXIDO 3, 28.

Los efectos principales del diazóxido sobre el balance de electrolitos y agua es la retención de estos en individuos normo e hipertensos, expande el volumen plasmático y puede producir edema franco. Estos efectos pueden antagonizarse fácilmente con una tiazida diurética. Cuando el diazóxido causa considerable reducción de la presión arterial, la filtración glomerular y el flujo plasmático renal también disminuyen, pero puede haber retención de sodio sin ningún cambio de la presión arterial ni de la hemodinamia renal.

FENILBUTAZONA 28.

La fenilbutazona causa una significativa retención de sodio y cloruro, acompañada de volumen de orina; puede producir edema. La retención de sodio y cloruro representa un efecto directo reversible del fármaco sobre los túbulos renales.

Cuando se administra fenilbutazona el paciente debe vigilarse de cerca analizando con frecuencia su sangre y verificando también su peso para advertir la retención indebida de sodio.

INDOMETACINA ^{28, 32}

La indometacina promueve la reabsorción de sodio en el punto extremo del túbulo proximal. La indometacina incrementa el gradiente de concentración corticomedular de sodio. Una retención de sodio seguida de la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas ha sido observada en algunos experimentos pero aún no son concluyentes. Sin embargo, esto es una firme evidencia de la retención de sodio a consecuencia de la supresión de prostaglandinas en experimentos en los cuales los parámetros apropiados han sido controlados. Esta retención de sodio solo ocurre por un breve período en muchos casos. Medidas de la eliminación urinaria cada 24 horas y control de pesos son necesarios para observar el efecto.

CARBENOXOLONA ²⁸

La carbenoxolona sódica puede producir retención de sodio y agua, provocando edema, alcalosis, e hipocalemia, algunos pacientes han desarrollado fallo renal.

5. POLIURIA.

VITAMINA D ^{3,16, 28}.

Los signos y síntomas iniciales de toxicidad de vitamina D son los que se asocian a hipercalcemia y consisten en debilidad, fatiga, cefalea, náuseas, vómito y diarrea. El deterioro precoz de la función renal por hipercalcemia se manifiesta en poliuria, polidipsia, nocturia, menor capacidad de concentración urinaria y proteinuria.

LITIO ³.

Los efectos adversos de litio están relacionados con la dosis y el margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. Los efectos adversos iniciales de la terapia de litio incluyen náusea, vértigo, poliuria con sed.

Algunos de estos efectos se abaten con terapia continua.

DESMETILCLORTETRACICLINA ²⁸.

En pacientes con daño renal tiene importantes efectos tóxicos. Causa poliuria.

DEXTROPROPOXIFENO ^{3, 16}.

Once pacientes en una terapia para el dolor no presentaron anomalías sobre la función del riñón más que poliuria. La dosificación de dextropropoxifeno será reducida al 25% en pacientes con una velocidad de filtración glomerular de menos de 10 ml por minuto.

6. HIPOPOTASEMIA.

CORTICOIDES ^{4, 16}.

Los corticoides, como ya se mencionaba, provocan disturbios del balance electrolítico, manifestándose también como incremento en la excreción de potasio con posible alcalosis hipocalémica.

DIURETICOS PERDEDORES DE POTASIO ^{3, 28}.

Probablemente, la hipocalcemia es el efecto adverso más frecuente de los diuréticos. Casi todos los diuréticos, excepto los ahorradores de potasio, inhiben la reabsorción de sodio y agua en la nefrona, en un punto proximal a la zona del túbulo distal donde se secreta el potasio. De esta forma, aumenta la cantidad de sodio y agua liberada en el túbulo distal, donde la secreción de potasio depende parcialmente de la dotación de sodio. Debe monitorizarse

cuidadosamente el potasio sérico cuando se empieza la diuresis, y a los pacientes con valores bajos o en el límite inferior de la normalidad deben administrarse suplementos de potasio. Como alternativa, puede emplearse un diurético ahorrador de potasio.

CARBENOXOLONA 28.

Ver punto número 4. (retención de sodio y agua). La hipopotasemia debe ser tratada con suplementos de potasio.

AMFOTERICINA B 28.

La amfotericina es nefrotóxica resultando a menudo en elevación de urea sanguínea, acidosis tubular renal e hipocalcemia.

7. RETENCION DE AGUA.

CLORPROPAMIDA 3.

Las sulfonilureas y particularmente la clorpropamida inducen un síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética caracterizado por la retención de agua e hiponatremia.

CARBAMAZEPINA ²⁸.

Se han reportado como efectos adversos sobre sistema endocrino hiponatremia e intoxicación acuosa asociados con el efecto antidiurético de la carbamazepina.

TIAZIDAS ²⁸.

Un efecto infrecuente, pero inquietante, de las tiazidas es la precipitación o el empeoramiento de la hiponatremia. Puesto que bloquean una de las zonas de reabsorción de sodio responsables de la dilución urinaria , las tiazidas pueden interferir en la excreción de agua.

8. HIPERPOTASEMIA.

DIURETICOS AHORRADORES DE POTASIO ³.

La hipercalemia es el efecto adverso más significativo de los diuréticos ahorradores de potasio, es más probable que aparezca en los enfermos urémicos o bien en los que reciben suplementos de potasio. Puede aparecer acidosis metabólica e hipercalemia, particularmente en los diabéticos.

CAPTOPRIL Y ENALAPRIL ^{3, 28}.

La administración de captopril y enalapril se ha asociado a un incremento de las concentraciones de potasio en sangre.

9. ALTERACIONES DE LA FUNCION TUBULAR.

ACETAZOLAMIDA ^{16, 28}.

La diuresis puede ser algún problema en pacientes que son tratados para el glaucoma pero generalmente disminuye después de unos pocos días de terapia continua. Hay apreciables pérdidas de potasio y sodio durante terapias prolongadas con acetazolamida puede resultar en una tendencia de acidosis hipocalémica. Se ha reportado acidosis metabólica severa en pacientes diabéticos o con función renal deteriorada presuntivamente por el fármaco.

Dos pacientes siguiendo tratamientos cortos con acetazolamida desarrollaron anuria precedida por dolor y hematuria. Se recomienda una ingesta alta de fluidos para reducir el riesgo de cristaluria.

AMFOTERICINA B ³.

La amfotericina es nefrotóxica resultando a menudo en elevación de urea sanguínea, acidosis tubular renal e hipocalcemia. Esto es generalmente

reversible pero la degeneración de los túbulos renales ha sido reportada y es común con dosis altas de 5 g. La administración de amfotericina en días alternados es ampliamente utilizada para reducir su nefrotoxicidad.

TETRACICLINAS ³.

Dosis terapéuticas administradas a pacientes con enfermedad renal incrementan la severidad de la uremia con aumento en la secreción de nitrógeno y pérdida de sodio, acompañada por acidosis e hiperfosfatemia.

Estos efectos están relacionados a la dosis y a la severidad del daño renal y probablemente debido a los efectos antianabólicos de la tetraciclina.

10. NECROSIS PAPILAR.

ANALGESICOS (ABUSO CRONICO A ALTAS DOSIS) ^{20, 28, 32}.

Los A.I.N.E. están relacionados a numerosos efectos nefrotóxicos entre ellos insuficiencia renal aguda y necrosis papilar.

El abuso crónico de analgésicos provoca nefropatía que se manifiesta de 5 a 6 veces de manera más frecuente en mujeres que en hombres y raramente en personas menores de 30 años de edad.

En Australia se reportó, mediante un análisis estadístico, que algunos pacientes que abusan de los analgésicos han llegado hasta tener la necesidad de un reemplazo del riñón debido a las severas nefropatías que presentan.

11. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

A.I.N.E. 3, 23, 28, 32.

Algunos agentes no esteroideos han sido asociados con nefrotoxicidad o cambios en la función renal.

El abuso crónico de analgésicos se ha asociado con nefropatía. La lesión renal inicial es necrosis papilar y con uso continuo de analgésicos pueden provocar cambios secundarios en la corteza renal. La fenacetina fue originalmente considerada el agente responsable de nefropatía. La nefropatía, sin embargo, ha sido reportada en pacientes que abusan de las preparaciones analgésicas sin fenacetina y un poco menos en los que toman grandes cantidades de analgésicos solos.

ANTIHIPERTENSIVOS ²⁸.

Existen reportes de insuficiencia renal aguda en pacientes geriátricos tratados con agentes antihipertensivos por vía parenteral.

DEXTRANOS 3, 16, 28.

La excreción renal rápida de los dextrans de bajo peso molecular pueden provocar altas concentraciones urinarias las cuales incrementan la viscosidad de la orina y pueden causar oliguria o fallo renal. Siete de ocho casos fueron reportados con fallo renal agudo inducido por el fármaco observado después de ocho meses, de los cuales seis casos fueron debidos al dextran 40 y un caso de dextran 70. Existen reportes de fallo renal agudo y anuria asociado al uso de infusiones de dextran 40; la insuficiencia renal desapareció rápidamente después de que se removió el dextran por plasmaferesis.

OPIACEOS (DOSIS ALTAS) 28.

Puede detectarse hipergammaglobulinemia, tanto de IgG como de IgM, hasta el 90% de los adictos. Se desconoce la razón de estos cambios inmunológicos, pero es posible que reflejen una estimulación antigénica repetida, ya sea por infecciones o por la administración parenteral diaria de sustancias extrañas. Este estado inmunitario alterado puede conducir a problemas renales.

CAPTOPRIL 3, 28.

Los efectos adversos del captopril están relacionados con la dosis. Ha ocurrido proteinuria principalmente en pacientes con enfermedad renal y algunos de

ellos han desarrollado síndrome nefrótico. La evidencia de deterioro renal incluye el incremento de las concentraciones de urea y creatinina en sangre, y un fallo renal irreversible se presenta en pacientes con disfunción renal y puede ser agravado por hipovolemia.

ENALAPRIL ^{3, 28}.

Uremia y glucosuria fueron asociados con tratamiento con enalapril en un paciente de 40 años. Han sido reportados también fallos renales reversibles en pacientes con estenosis arterial y con glomerulonefritis crónica. También se ha reportado fallo renal irreversible en paciente transplantados y en tratamiento con enalapril.

CICLOSPORINA ².

Hay un estudio sobre la nefrotoxicidad de la ciclosporina cuyo uso terapéutico provoca insuficiencia renal aguda y crónica.³³

12. NEFROCALCINOSIS.

ACETAZOLAMIDA (USO CRONICO) ²⁸.

Un hombre de 21 años con glaucoma crónico tratado con 250 mg de acetazolamida cinco veces al día desarrolló piedras de calcio en el ureter izquierdo.

VITAMINA D (SOBREDOSIS CON HIPERCALCIURIA) ²⁸.

Es común observar toxicidad por vitamina D durante el tratamiento del hipoparatiroidismo. Se ha observado hipercalcinuria.

13. NEFROPATIA POR ACIDO URICO.

CITOTOXICOS (EN LINFOMAS Y LEUCEMIAS) ³.

Algunos efectos adversos que ocurren con agentes citotóxicos incluyen hiperuricemia y fallo agudo renal debido a nefropatía por ácido úrico la cual puede ser resultado de la lisis de numerosas células y del desdoblamiento de nucleoproteínas.

TIAZIDAS (CON BAJO pH URINARIOS) ³.

La tiazidas pueden disminuir la excreción de ácido úrico en el hombre, aumentando así su concentración plasmática. El efecto hiperuricémico se debe principalmente a la inhibición de la secreción tubular de urato.

14. CRISTALURIA.

SULFAMIDAS ^{3, 28}.

El principal factor responsable del daño renal producido frecuentemente es la formación y deposición de cristales en los riñones, cálices, pelvis, uréteres o vejiga; esto produce irritación y obstrucción. Anuria y muerte pueden producirse en pacientes en los que no se detecta cristaluria ni hematuria, y en cuya autopsia la lesión que se encuentra es necrosis tubular o angeítis necrosante.

El riesgo de cristaluria es mínimo con las sulfamidas más solubles como el sulfisoxazol.

HALOTANO ²⁸.

Fueron detectados cristales urinarios de oxalato en 6 de cada 14 pacientes a los que se les administró halotano.

V. DISCUSION

La nefrotoxicidad de los fármacos, se puede definir como: cualquier alteración funcional o morfológica del riñón producida por él al ingerirlo, inyectarlo, inhalarlo o absorberlo. Este concepto se extiende también a los iones normales que circulan en concentraciones anormales.

La mayor parte de los fármacos implicados en el desarrollo de nefrotoxicidad son detectados en estudios farmacoepidemiológicos realizados después de que la molécula ya fue autorizada para comercializarse, algunas evidencias de esta situación se menciona a continuación:

Flaherty, menciona un método de detección exacto y un manejo de toxicidad de beta-lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, se trata de la vigilancia postmarketing ¹².

Cometta y cols., realizaron un estudio para comparar la eficacia de una monoterapia con imipenem con respecto a una terapia doble comunmente utilizada de imipenem combinada con netilmicina. Concluyen que las terapias

son similares para el tratamiento y que al administrar la terapia combinada se esta incrementando la nefrotoxicidad ⁷.

Un caso muy ilustrativo de que las reacciones adversas de los medicamentos, en este caso nefrotoxicidad, se encuentran ya al administrar los fármacos como terapia es el reportado por Frye y cols. donde menciona que un hombre de raza negra de 71 años con deabetes de tipo I recibió 1200 mg de teicoplanin por vía intravenosa durante 40 días para tratar una osteomielitis debida a un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Después de este tratamiento, el nitrógeno de urea en sangre y los niveles de creatinina sérica se elevaron marcadamente, sugiriendo una posible relación entre el teicoplanin y el desarrollo de nefritis intersticial aguda ¹⁴.

Sweny y cols. determinaron en dos grupos de pacientes que la ciclosporina A es tóxico para los túbulos renales, que el daño es dependiente de la dosis y que es reversible, no obtuvo evidencias claras de daño renal irreversible ³¹.

También por estudios farmacoepidemiológicos se comprueba el efecto de la forma de administración del fármaco para afectar la nefrotoxicidad, a saber: Van-Schaik menciona que presuntivamente, la dosificación única diaria de

tobramicina reduce su efecto nefrotóxico sin afectar su eficacia, sin embargo se deben estudiar más casos para confirmar sus resultados 33.

Corelli y cols. efectuaron una revisión de la historia clínica de pacientes con tratamiento de ketorolaco para comprobar que la administración intramuscular del fármaco puede estar asociada con insuficiencia renal oligúrica 9.

La farmacoepidemiología, permite conocer también impactos económicos de la nefrotoxicidad como reacción adversa sobre el diagnóstico:

Fernández y cols. realizaron un estudio en 70 pacientes con tratamiento de vancomicina, donde determinaron el costo efectivo del ensayo de monitoreo del fármaco en suero, que para el caso de nefrotoxicidad causada por el fármaco era incrementado que el caso de ausencia de la reacción adversa 11.

Otro aspecto importante a considerar en la prescripción de medicamentos nefrotóxicos, es la utilización de terapias combinadas en las que tal vez uno de los fármacos que las constituyen no sea capaz de estimular la falla renal, sin embargo al combinarlo con otro o con otros principios activos, sea capaz de producir la reacción adversa, por potencialización del efecto ya sea por uno o por el otro. Se exponen las siguientes evidencias al respecto:

Salama y cols. estudiaron en un grupo de 492 pacientes la nefrotoxicidad de los aminoglicosidos cuando se administran en combinación con vancomicina o cualquiera de los dos solos, monitoreando los signos que evidencien la presencia de la reacción adversa como la reducción al 50% de la clarificación de creatinina. La nefrotoxicidad fue desarrollada por el 4.5% de los pacientes que tomaron solo aminoglicosidos, el 0% de los que recibieron solamente vancomicina y el 25% en los que se administró la terapia combinada. Esto indica el incremento de la nefrotoxicidad de los aminoglicosidos como tobramicina o gentamicina combinados con la vancomicina. ^{6, 29}. En este caso se menciona 0% de nefrotoxicidad de la vancomicina, sin embargo la vancomicina es sospechosa de causar dicha reacción indeseable, sin embargo, Lau y cols. en un estudio realizado en humanos y animales, demostraron que los reportes de nefrotoxicidad de la vancomicina, aparentemente son debidas a las impurezas de las formulaciones utilizadas hasta antes de 1970 ¹⁷.

Maksymiuk y cols., analizaron un tratamiento para infecciones en pacientes con cáncer de cefuroxima en combinación con amikacina, que si bien es efectivo puede causar nefrotoxicidad ²¹.

Proctor y cols. reportan un estudio sobre la potencialización de nefrotoxicidad al administrar tetraciclina después de anestesia con metoxifluorano ²⁷.

A través del estudio se notó que otro factor importante para que se desarrolle la nefrotoxicidad es la presencia de alguna enfermedad renal donde el principio que rige la utilización del fármaco es que: deben ser eficaces, seguros y no empeorar la función renal. En este sentido, al valorar la utilización de un principio activo hay que tener en cuenta el riesgo de acumulación, el índice terapéutico y el riesgo de nefrotoxicidad.

Por último, se debe hacer mención del hecho de que se incluyeron algunos otros fármacos no se consideran en la tabla debido a que se encontraron durante la búsqueda bibliográfica, así como también es muy posible que la lista se haya quedado corta.

Esta revisión de fármacos nefrotóxicos solamente muestra un breve resumen de ellos, lo más probable es que la lista sea mucho mayor debido a que a cada momento se incrementa el número de moléculas que presuntivamente causan la reacción adversa mencionada.

A lo largo de la recopilación de datos, se notó la importancia de los estudios farmacoepidemiológicos ya que la mayor parte de los fármacos presentan la evidencia de su nefrotoxicidad en estudios realizados ya cuando dichas

sustancias están siendo utilizadas como tratamiento en individuos enfermos, es decir, una vez que se encuentran ya en el mercado.

El médico al prescribir medicamentos potencialmente nefrotóxicos debe tener en cuenta el factor riesgo-beneficio que pudiera afectar al paciente, esto en base a que varios, sino es que la mayoría de fármacos, poseen efectos nefrotóxicos reversibles. También debe considerar antecedentes de hipersensibilidad del paciente al fármaco, presencia de enfermedad renal o algún otro factor que fomente la aparición de nefrotoxicidad debida al tratamiento farmacológico a prescribir, ajustando, si es necesario la posología.

Todo lo anterior sugiere o confirma, cualquiera que sea el caso, la inclusión de un farmacéutico en el grupo de trabajo médico ya que es el profesional capacitado para apoyar al médico en la prescripción de medicamentos por sus conocimientos sobre farmacología.

VI. CONCLUSION

Se efectuó una revisión bibliográfica de los medicamentos que causan nefrotoxicidad como reacción adversa, donde se encontró que la reacción adversa es detectada ya sea en la fase de los estudios preclínicos o en campo ya cuando se están utilizando como tratamiento en pacientes enfermos.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. American Medical Association. Drug Evaluations Annual. (1993).
Division of Drugs and Toxicology, U.S.A. P.p. 39-49.
2. Bennett, W.M. Insights Into Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity.
(1996). International Journal of Clinical Pharmacology and
Therapeutics. 34 (nov); 515-519.
3. Berkow, Robert; J. Fletcher, Andrew. El Manual Merck. (1989). 8ª
Edición. Ediciones Doyma. España. P.p. 2944.
4. Bowman, W.C.; Rand, M.J. Textbook of Pharmacology. (1990). 2ª
Edición. Blackwell Scientific Publications. Great Britain. P.p. 1756.
5. Buring, J.E.; Evans, D.A.; Mayrent, S.L.; Rosner, B.; Hennekens, C.H.
Randomized Trials of Aminoglycoside Antibiotics: Quantitative
Overview. (1988). Rev. Infect. Dis. 10 (sep-oct); 951-957.

6. Cimino, M.A.; Rotstein, C.; Slaughter, R.L.; Emrich, L.J. Relationship of Serum Antibiotic Concentration to Nephrotoxicity in Cancer Patients Receiving Concurrent Aminoglycoside and Vancomycin Therapy. (1987). *American Journal Medical*. 83 (dec); 1091-1097.

7. Cometta, A.; Baumgartner, J.D.; Lew, D.; Zimmerli, W.; Glauser, M.P. Prospective Randomized Comparison of Imipenem Monotherapy with Imipenem Plus Netilmicin for Treatment of Severe Infections in Nonneutropenic Patients. (1994). *Antimicrob. Agents Chemother*. 38 (jun); 1309-1313.

8. Cooper, K; Bennett, W.M. Nephrotoxicity of Common Drugs Used in Clinical Practice. (1987). *Archives of Internal Medicine*. 147 (jul); 1213-1218.

9. Corelli, R.I.; Gericke, K.R. Renal Insufficiency Associated with Intramuscular Administration of Ketorolac Tromethamine. (1993). *Ann. Pharmacother*. 27 (sep); 1055-1057.

10. Curt, G.A. Reversible Rapidly Progressive Renal Failure with Nephrotic Syndrome due to Fenopofrn Calcium. (1980). *Ann. Intern. Med.* 92 (72); 3.

11. Fernández De Gatta, M.M.; Calvo, M.V.; Hernández J.M.; Caballero, D.; Domínguez Gil, A. Cost Effectiveness Analysis of Serum Vancomycin Concentration Monitoring in Patients with Hematologic Malignancies. (1996). *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 60 (sep); 332-340.

12. Flaherty, J.F. Antimicrobial Toxicity. Recognition and management. (1995). *A.S.H.P. Annual Meeting.* 52 (jun); P.p. 27.

13. Flórez, Jesús; Armijo, Juan A.; Mediavilla, A. *Farmacología Humana.* (1992). 2ª ed. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona, España. P.p. 123-130.

14. Frye, R.F.; Job, M.L.; Dretler, R.H.; Rosenbaum, B.J. Teicoplanin Nephrotoxicity: First Case Report. (1992) *Pharmacotherapy.* 12 (3); 240-242.

15. Ganong, William. Fisiología Médica. (1990). 12^a Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. P.p. 714.

16. Goodman, A.; Goodman, L.; Gilman, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (1984). 6^a ed. Editorial Médica Panamericana. México, D.F. P.p. 1756.

17. Lau, T.; Barriere, S.L. Vancomycin Nephrotoxicity. (1985). Drug Intell. Clin. Pharm. 19 (dec); 907-908.

18. Leeson, C.R.; Leeson, T.S.; Paparo, A.A. Atlas de Histología. (1991). 2^a ed. Editorial Interamericana S.A. de C.V.; México, D.F. P.p. 211-229.

19. Lehninger. Bioquímica. (1981). Ediciones Omega. España. P.p. 814.

20. Linton, A.L. Drug Therapy. Analgesic and Renal Disease. (1974). 4 (feb); 113-115, 120.

21. Maksymiuk, A.W.; Weaver, S; Bodey, G.P. Cefuroxime Plus Amikacin for Treatment of Infections in Cancer Patients. (1982). *Current Therapeutic Research*. 32 (oct); 604-609.

22. Miller, Marjorie A.; Leavell, Lutie C. *Manual de Anatomía y Fisiología*. (1984). 2^a ed. La Prensa Médica Mexicana, S.A. México, D.F. P.p. 842.

23. Nanra, R.S. Analgesic Nephropathy. (1976). *Medical Journal of Australia*. 1 (may); 745-748.

24. Naranjo, Claudio. *Farmacología Clínica*. (1994). Ediciones O.P.S.

25. Pauly, D.J.; Musa, D.M.; Lestico, M.R.; Lindstrom, M.J.; Hetsko, C.M. Risk of Nephrotoxicity with Combination Vancomycin-Aminoglycoside Antibiotic Therapy. (1990). *Pharmacotherapy*. 10 (6); 378-382.

26. Plastino, K.A.; Connors, J.E.; Spinler, S.A. Possible Synergy Between Aminoglycosides and Vancomycin in the Treatment the *Staphylococcus epidermidis* Endocarditis?. (1994). *Annals of Pharmacotherapy*. 28 (jun); 737-739.
27. Proctor, E.A.; Barton, F.L. Polyuric Acute Renal Failure after Methoxyflurane and Tetracycline. (1971). *British Medical Journal*. 4 (dec 11); 661-662.
28. Reynolds, James. *Martindale the Extra Pharmacopoeia*. (1989). 29^a ed. The Pharmaceutical Press. London. P.p. 1896.
29. Salama, S.E.; Rotstein, C. Prospective Assesment of Nephrotoxicity with Concomitant Aminoglycoside and Vancomycin. (1993). *Canadian Journal Hospital Pharmacy*. 46 (2); 53-59.
30. Schentag, J.J. Specificity of Renal Tubular Damage Criteria for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Critically Ill Patients. (1983). *Journal of Clinical Pharmacology*. 23 (oct); 473-483.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

31. Sweny, P.; Hopper, J.; Gross, M.; Varghese, Z. Nephrotoxicity of Cyclosporin A. (1981). *Lancet*. 1 (mar 21); 663-664.

32. Vane, J.; Botting, J.; Botting, R. Improved Non-Steroid Antiinflammatory Drugs Cox-2 Enzyme Inhibitors. (1996). William Press Harvey. U.S.A. P.p. 203-228.

33. Van-Schaik, B.A.; Van-Puttan, P.L. Nephrotoxicity of Tobramycin in Relation to Dose Regimen. (1990). A.S.H.P. Midyear Clinical Meeting. 25 (dec); 491I.

34. Wade, C.S.; Lampasona, V. Effect of Different Levels of Sodium Intake on Amphotericin B Induced Nephrotoxicity. (1989). A.S.H.P. Midyear Clinical Meeting. 24 (dec); 49R.