

DROGAS NEFROTÓXICAS

DRUG-INDUCED NEPHROTOXICITY

DR. JORGE MORALES B. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES
jmorales@clc.cl

RESUMEN

La estructura renal es sensible a la acción de fármacos, especialmente en el túbulo proximal y distal, que están constituidos por células especializadas con gran actividad metabólica dedicada al transporte de solutos. En esta comunicación se describen diversos fármacos que interfieren con el túbulo-intersticio renal en forma aguda o crónica, se explican los mecanismos de daño renal y las formas de evitarlos en el momento del uso clínico de nefrotóxicos. También se hace referencia a aquellos fármacos cuya eliminación es principalmente por filtración glomerular, por lo que su administración debe ajustarse al cálculo de esta variable funcional para evitar toxicidades en órganos y tejidos, incluido el riñón.

Palabras clave: Drogas, nefrotoxicidad, insuficiencia renal, profilaxis.

SUMMARY

Kidney structure and function, especially at the proximal

and distal tubule, are sensitive to the toxic action of different substances that are actively transported at those levels. This Communication describes the most common drugs that damage, in an acute or chronic form, the tubule-interstitial segment of the renal tissue and describe some ways to prevent nephrotoxicity. Also, the paper refers to a second mechanism of damage due to drug accumulation when administered to patients with some degree of renal dysfunction. To avoid renal toxicity the prescription must be adjusted to a calculated renal clearance obtained previous drug administration.

Key words: Drugs, nephrotoxicity, renal failure, prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La relación entre enfermedad renal y toxicidad por drogas es doble. Por un lado sustancias y drogas de uso común pueden producir diferentes formas de daño renal y por otro la enfermedad renal asociada a disfunción renal puede afectar la eliminación de sustancias cuya acumulación provoca toxicidad a nivel de diferentes parénquimas.

En el primer caso las manifestaciones de daño renal se pueden manifestar por alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, proteinuria, piuria, hematuria, y disminución de la filtración glomerular. En este caso, los estudios funcionales y la biopsia contribuyen a definir el tipo de enfermedad renal provocada por las sustancias o fármacos. Los fármacos que más frecuentemente provocan daño renal son:

1. **Antibióticos:** aminoglicósidos, penicilinas y cefalosporinas;
2. Medios de contraste.
3. Anti inflamatorios no esteroideos convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2).
4. Antifúngicos, amfotericina B y caspofungina.
5. Inmunosupresores: anticalcineúricos (ACN): ciclosporina y tacrolimus, y antagonistas de mTOR.
6. Inhibidores de enzima convertidora (ECA).
7. Antivirales: ganciclovir, aciclovir, antiretrovirales.

Estos medicamentos pueden provocar toxicidad tubular directa, como lo hacen los aminoglicósidos; pueden afectar la hemodinamia renal como ocurre con los AINES y los inhibidores ECA; pueden obstruir los túbulos renales como el indinavir (para el tratamiento del VIH) y las sulfonamidas; pueden provocar nefritis intersticial alérgica como las penicilinas y cefalosporinas; pueden originar edema angioneurótico y deprimir la filtración glomerular como es lo observado en los inhibidores ECA; pueden provocar alteraciones tubulares e intersticiales como es el caso de los ACN, o desarrollar inclusiones fosfolipídicas en el glomérulo como ocurre excepcionalmente con la amiodarona.

El segundo caso de interacción riñón y fármacos se produce cuando la filtración glomerular y la secreción tubular están alteradas lo que lleva a la acumulación de algunas drogas que se eliminan principalmente por el riñón por lo que finalmente se afectan otros parénquimas conduciendo en ocasiones a lesiones graves y mortales. En estos casos, el conocer la filtración glomerular real del paciente al que se le prescribe una droga, demuestra ser crítico para prevenir los efectos tóxicos de aquella. Un estudio reciente mostró que el 16% de los ingresados a hospitales comunitarios pequeños en E.E.U.U. tenía algún grado de insuficiencia renal y presentó riesgo de activar Eventos Adversos Asociados a Drogas (EAAD) de los cuales 91% fueron catalogados como prevenibles, 51% fueron serios y 4,5% ocasionaron riesgo vital. Estos EAAD podrían haberse evitado si la dosis de fármacos se hubiera planificado después de calcular la filtración glomerular (1).

La lista de medicamentos que se acumulan en la Insuficiencia Renal (IR) y provocan EAAD es larga; los de uso corriente que podemos mencionar ahora, son:

1. **Antibióticos:** ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefaclor, cefazolina, cefotaxime, ceftazidima, cefuroxime, ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, imipenem, levofloxacino, metronidazol, penicilina G, piperacilina, vancomicina, tazobactam, amphotericina.
2. **Analgésicos:** acetaminofeno, acetoaminofeno+codeína, hidrocodone,

ketorolaco, meperidina, sulfato de morfina, oxicodeone+acetaminofeno, propoxifeno, ácido acetil salicílico, anti-inflamatorios no esteroideos.

3. **Cardiovascular:** atenolol, bumetanida, captopril, digoxina, enalapril, hidralacina, hidroclorotiacida, lisinopril, sotalol, espironolactona, quinapril, amiodarona (2).
4. **Hipoglicemiantes orales:** glipizide, glyburide, metformina.
5. **Antifúngicos:** fluconazol.
6. **Neurotrópicos:** litio, midazolam.
7. **Varios:** alopurinol, colchicina, famotidina, sucralfato (1).

AMINOGLICÓSIDOS (AG)

El único modo de eliminación de los AG es la vía renal dado que los AG son libremente filtrados en el glomérulo y excretados sin experimentar modificaciones. Sin embargo alguna fracción de los AG se acumula en el segmento apical de las células tubulares proximales alcanzando concentraciones mayores que en el plasma y en pequeña proporción son reabsorbidos en este sitio. Es esta acumulación la que provoca al túbulo toxicidad, esta se acrecienta con sustancias como la Vancomicina que aumenta la adherencia de los AG a la pared tubular. Los AG se unen a fosfolípidos ácidos de la membrana tubular situación que es favorecida por el receptor megalina (lipoproteína de baja densidad que participa en la reabsorción tubular de varias proteínas), gp330, sustancia crítica en la reabsorción por endocitosis de los AG. El maleato antagoniza a la megalina y previene la nefrotoxicidad por AG. La administración de AG cada 24 horas contribuye a no saturar el transporte del AG disminuyendo la posibilidad de toxicidad, pero los AG pueden ser tóxicos incluso adheridos a prótesis implantadas (3).

La nefrotoxicidad por AG se expresa clínicamente por disfunción renal generalmente sin oliguria. Los factores de riesgo más conocidos son: disfunción renal previa, terapias con AG prolongadas, asociación de fármacos tóxicos, edad avanzada, sexo femenino, hipoalbuminemia, enfermedad hepática, hipovolemia, hipotensión, shock.

Sujetos con función renal normal sometidos a Gentamicina o Amikacina pueden desarrollar nefrotoxicidad revelada por un aumento de la creatinina de $\geq 0,5$ mg/dl; la incidencia de disfunción es de 36% para la GM y de 16% para la AMK, siendo más frecuente con dosis múltiple sólo en el caso de la GM (4). La toxicidad renal puede ser reversible en cambio la ototoxicidad puede dejar secuelas permanentes. El compromiso auditivo se observa en pacientes en diálisis que acumulan el AG, activando un efecto de stress oxidativo en el oído interno que es el que provoca el daño acústico, el cual puede ser neutralizado con la administración simultánea de N-acetilcisteína (NAC) (5).

ANTICALCINEURÍNICOS (ACN)

La toxicidad renal y extrarenal de los ACN ha sido confirmada no sólo

en el contexto del trasplante de órganos sino también en sujetos con otras patologías como la uveítis que han sido tratados con ACN (6). En estos pacientes con función renal normal previa al tratamiento se ha visto un descenso de la filtración glomerular (FG) incluso con dosis y concentraciones bajas de Ciclosporina (CsA) y con un prolijo seguimiento de laboratorio. Esta disminución de la FG se debe a una vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular con moderada compensación de la arteriola eferente, proceso que puede ser agudo y reversible, o crónico e irreversible en sus consecuencias. Aunque hay un acuerdo en que los parámetros farmacocinéticos no son suficientes para la conducción de una terapia libre de nefrotoxicidad (o sea la determinación de niveles sanguíneos del fármaco en la concentración en las horas 0,2,4,6 o con el AUC (área bajo la curva) ha sido difícil encontrar elementos en el monitoreo farmacodinámico (por ejemplo medición de la actividad de genes que son regulados por NFAT como IL-2, IFN γ , TNF α) que sean mejores indicadores de la tolerancia individual a los ACN (7). Otros métodos empleados para reconocer el efecto de ACN han sido: determinación de la actividad fosfatasa de la calcineurina en sangre total o células mononucleares de sangre periférica, producción de citoquinas por células T activadas (ELISA/ citometría de flujo), expresión de citoquinas por RT-PCR. Una alta variabilidad inter individual no permite todavía sacar conclusiones definidas en relación con la nefrotoxicidad. Una tercera línea de estudio es analizar los cambios en la proteómica de células tubulares (8): se han identificado proteínas relacionadas con el metabolismo celular, con la respuesta al daño, con la organización celular y del citoesqueleto que se modifican en las células tubulares de sujetos y ratones tratados con CsA, lo que abre posibilidades de diagnóstico precoz en el futuro. Dada la frecuente presentación de la nefrotoxicidad por ACN en el trasplante renal se preconiza en la actualidad el seguimiento de los trasplantados renales con biopsia de protocolo que permiten anticiparse al daño irreversible por ACN. Cabe agregar que la nefrotoxicidad de CsA y Tacrolimus son muy similares en su incidencia, daño tisular, pronóstico a largo plazo.

Los factores que pueden predisponer a la nefrotoxicidad por ACN en el contexto de un trasplante renal o extra-renal son: niveles sanguíneos elevados del ACN, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemias, riñón trasplantado con poca masa renal (dosis de nefronas), coexistencia de otros nefrotóxicos, no uso de antagonistas del calcio, rechazo crónico (9).

La presentación clínica y patológica de la toxicidad renal por ACN se caracteriza por: tendencia a la retención de sodio y agua y formación de edema, hiperkalemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica, hiperuricemia, hipertensión arterial, proteinuria discreta (raramente nefrótica), disfunción renal progresiva, microangiopatía trombótica, vacuolización isométrica tubular, arteriopatía hialina, fibrosis intersticial en banda, glomérulo esclerosis segmentaria focal y luego difusa, nefropatía crónica terminal. Estas complicaciones se han atribuido a alteraciones de la L-arginina, óxido nítrico y producción endotelial de

la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducidas por CsA y Tacrolimus. Otros factores involucrados son el aumento en la producción de TGF β , aumento de endotelina 1, aumento en la síntesis de matriz mesangial, aumento en la actividad simpática intrarenal. En asociación con inhibidores de mTOR se ha establecido que CsA es más nefrotóxica que Tacrolimus.

NEFROTOXICIDAD POR AGENTES DE RADIOCONTRASTE (NRC)

La nefropatía originada en el uso de medios de contraste es frecuente en la población de pacientes hospitalizados. Ello ocurre por la amplia difusión de las angiografías, la coronariografía asociada a intervención coronaria y el uso de la tomografía computarizada (10). Se define por el aumento de la creatinina sérica en un 25% o > 0,5 mg/dl respecto al nivel basal, todo ello con pico de elevación a las 72-96 horas post procedimiento. Implica un aumento en la mortalidad intrahospitalaria y también a los 6 meses y 1 y 5 años (10). Factores predisponentes a desarrollar NRC son: deterioro funcional previo, diabetes mellitus, mieloma múltiple, edad avanzada, repetición en la exposición a radiofármacos en cortos periodos, deshidratación, la asociación de otros nefrotóxicos o depletors de volumen (aminoglicósidos, diuréticos, AINEs). Los atributos de los medios de contraste que los hacen tóxicos son: activan stress oxidativo, provocan vasoconstricción renal, hiperosmolaridad que afecta la célula tubular renal. En consecuencia las medidas sugeridas para proteger al riñón de los efectos deletéreos de los medios de contraste son: utilización de las menores dosis dentro de lo posible, usar sustancias con bajo peso molecular, hidratar al paciente antes y después del examen (soluciones salinas isotónicas, o bicarbonato de sodio), utilizar un agente captador de los radicales superóxidos como la N-acetilcisteína (11).

El gadolinium es el agente utilizado para la resonancia nuclear magnética (RNM). Se considera que no es nefrotóxico en la población saludable, pero se ha descrito mayor riesgo en pacientes adultos mayores, sujetos con baja filtración glomerular, portadores de nefropatía diabética (30%), bajos niveles de hemoglobina y albúmina (12), insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, uso de contraste en altas dosis. Una dosis de Gadolinium de 0.2 mmol/kg agrava la insuficiencia renal en el 12% de pacientes con estadios 3 y 4 de insuficiencia renal.

Fibrosis sistémica nefrogénica asociada a Gadolinio. Es un cuadro descrito en pacientes con insuficiencia renal que han sido sometidos a RNM con gadolinio. El cuadro se caracteriza por una dermatopatía inflamatoria fibrosante de curso progresivo severo. Se ha descrito asociación con la administración de fierro endovenoso y eritropoyetina y se ha propuesto la realización de tratamientos con diálisis para remover el gadolinium (13). Se enfatiza la necesidad de conocer la filtración glomerular previo a la ejecución de la RNM en todo enfermo con el objetivo de hacer prevención de esta toxicidad.

TOXICIDAD POR VANCOMICINA (VCM)

La VCM se elimina por el riñón (filtración glomerular 80%) y en presencia de insuficiencia renal sus niveles suben marcadamente. Con función renal normal la vida media en el plasma es de 4 a 6 horas y esto sube a 7,5 días en pacientes anéfricos. No está claro si es tóxica per se, o sólo cuando se asocia a otras condiciones de toxicidad renal (14). El rango terapéutico establecido va de 10 a 15 mg/l y los efectos tóxicos ocurren con niveles >39 mg/l.

Se ha reportado nefrotoxicidad por VCM entre el 7 a 16% de los pacientes en tratamiento, la que puede subir a 35% si hay asociación con otros nefrotóxicos (aminoglicósidos, amfotericina, ACN) o sepsis o deshidratación y cuando la concentración es > 40ug/ml. En estos casos los requerimientos de diálisis son altos (37%) y la mortalidad del orden del 50% (15).

AMFOTERICINA (AMF) Y CASPOFUNGINA (CAS)

La AMF induce alteraciones de la membrana celular de las células tubulares que llevan a la formación de poros transmembrana (16). La célula tubular así dañada genera pérdida de electrolitos y posteriormente necrosis celular. La AMF tiene un alto porcentaje de unión a proteínas, y en consecuencia una vida media larga, más de 48 horas. Alcanza altas concentraciones tisulares específicamente en las células tubulares que inciden en el daño tisular, lo que se refleja en un aumento de la LDH (16).

La CAS cuando es usada en forma experimental en animales, en concentraciones terapéuticas, muestra moderado efecto citotóxicos en túbulo proximal y distal que son dependientes de la concentración sérica. Las aplicaciones repetidas de CAS se traducen en acumulación tóxica en los tejidos; por ejemplo el riñón alcanza concentraciones tisulares 7 veces las del plasma (17).

NEFROTOXICIDAD POR LITIO

La exposición a Litio por un largo periodo de tiempo (más de 15 años) aumenta la incidencia de disfunción renal cuando se le compara con población normal, especialmente en sujetos de sexo masculino y de edad mayor (18). Esta disfunción es debida a daño tubular y fibrosis intersticial y escaso compromiso glomerular circunstancia reconocida en los años 70. En reciente estudio efectuado en Suecia se encontró una prevalencia de 2 a 7% de enfermedad renal terminal ocasionada por nefropatía por Litio (19). La enfermedad renal progresa aún después de la suspensión del medicamento. El ajuste de niveles de Litio a cifras alrededor de los 0,60 mmol/l ha disminuido la incidencia de esta enfermedad.

Tratamientos antivirales en VIH y nefrotoxicidad

En la enfermedad por VIH los éxitos terapéuticos se han logrado con la cuádruple terapia (HAART) que combina lamivudine (inhibidor proteasa), abacavir (NNRTI), inhibidores transcriptasa reversa no nucleósidos), efavirenz (NNRTI) y lopinavir/ritonavir (NNRTI).

Los inhibidores de proteasa, al igual que los ACN y los inhibidores de mTOR (Rapamicina y Everolimus) son sustratos e inhibidores del citocromo P450 y en consecuencia compiten por la enzima generando aumentos en la concentración de las drogas que se administren concomitantemente. Por el contrario los NNRTI producen disminución de los niveles de CYP3A4 y pueden disminuir los niveles de ACN (20) o no modificarlos en absoluto como ocurre con el abacavir que no inhibe el citocromo P450 en sus isoformas 2C9, 2D6 y 3A4. La determinación periódica y frecuente de los niveles sanguíneos de drogas inmunosupresoras es fundamental para el adecuado manejo de pacientes con VIH y trasplante para evitar los efectos tóxicos de la inmunosupresión.

CISPLATINO

El cis-Diaminodicloroplatino (Cisplatino) es un efectivo agente quimioterápico utilizado en el tratamiento de tumores sólidos (testicular, ovario, cabeza y cuello, carcinomas cérvico uterinos). Su limitación principal es la nefrotoxicidad que ocurre en el 25 a 35% de los pacientes incluso detectable después de la primera dosis. Esta toxicidad es directa sobre los túbulos renales (vacuolización, dilatación tubular, picnosis), provocando además una reacción inflamatoria mediada por NF- κ B y activación de stress oxidativo por la liberación de radicales libres, aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales hidroxilos (21). Suele producirse hipocalcemia, hipokalemia e hipomagnesemia que deben ser tratados con aporte parenteral de electrolitos. Se ha descrito un proceso de autofagia en las células tubulares renales y tejidos adyacentes por la acción del cisplatino (22). Los factores predisponentes y agravantes mencionados para otros nefrotóxicos se pueden considerar de igual modo en el caso del uso de Cisplatino y las profilaxis son parecidas. Se recomienda preparar al paciente con hidratación parenteral, evitar infusiones con concentración del fármaco > 1.0 mg/kg/h, mantener la hidratación post dosis. En algunas situaciones se utiliza el carboplatino con menores efectos secundarios (mielotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad intestinal).

GANCICLOVIR Y ACICLOVIR

Los antivirales Ganciclovir y aciclovir, (formas endovenosas) o sus formulaciones orales (Valganciclovir y Valaciclovir), son utilizados para tratar diferentes formas de infecciones virales principalmente virus Herpes Zóster, CMV, Epstein Barr virus. En pacientes inmunosuprimidos se han utilizado sea en forma profiláctica o curativa con diferentes proporciones de éxito o fracaso dependiendo del virus y de las condiciones del huésped. Ganciclovir y aciclovir se excretan en forma importante por vía renal de tal forma que deben ajustarse las dosis según el clearance de creatinina medido o calculado según las fórmulas actualmente más aceptadas; Cockcroft Gault y MDRD. No hacerlo implica severos daños tóxicos de los cuales los más frecuentes e importantes se observan a nivel medular: leucopenia, plaquetopenia. Las dosis de Ganciclovir para pacientes con infección/enfermedad por CMV con función renal > 60 ml/min es de 5 mg/kg cada 12 horas por un periodo de 5 días,

seguido de Valganciclovir en dosis de 900 mg dos veces al día 16 días. La erradicación de la carga viral ocurre en el 67% de los pacientes (23). En casos de enfermedad severa lo recomendado es continuar la terapia por un periodo aproximado a los 50 días (24), siempre ajustando la dosis de acuerdo al nivel de función renal.

Con el uso de Aciclovir endovenoso se han descrito encefalopatías severas en pacientes en hemodiálisis en los que no se ha ajustado la dosis a la condición de ausencia de función renal de acuerdo a algoritmos difundidos ampliamente (25) lo que se observado también en pacientes obesos cuando se han efectuado prescripciones no ajustadas a la función renal (26). La insuficiencia renal asociada a la administración de Aciclovir se debe al depósito de cristales en el riñón. Las complicaciones neurológicas y renales suelen ser controladas con la suspensión del medicamento (27).

ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en endoperoxidos cíclicos, precursores de las prostaglandinas. También inhiben lipooxigenasa o fosfolipasa C y pueden modular la función de células T. Los AINEs se clasifican de acuerdo a su estructura química en 5 grupos:

1. Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Oxaprozin.
2. Derivados de ácido acético: Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Diclofenaco.
3. Derivados del ácido enólico: Piroxicam, Meloxicam.
4. Derivados del ácido fenámico: Acido mefenámico, Acido meclofenámico
5. Inhibidores selectivos de COX-2: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib

Los AINEs producen alteraciones renales significativas conocidas desde hace tiempo: insuficiencia renal aguda secundaria a inhibición de prostaglandina E2 en el tejido renal, nefritis intersticial aguda alérgica, síndrome nefrótico por una nefropatía membranosa (28). Estas complicaciones se observan también con los inhibidores selectivos de COX-2 y se presentan con elevada frecuencia dada la amplia distribución, auto

prescripción y consumo de estos medicamentos en la población general (29). Los efectos adversos pueden producirse con la primera dosis o bien observarse después de años de consumo. En ocasiones la aplicación local de un AINEs eleva los niveles sistémicos de la droga y activa una alergia (30). La insuficiencia renal aguda en un riñón previamente sano provoca diferentes grados de retención hidrosalina e hipertensión que se recuperan *ad integrum* luego de suspender el AINEs.

La exposición crónica a AINEs produce una lesión renal severa y de mal pronóstico caracterizada por infiltración intersticial, formación de granulomas, atrofia tubular, fibrosis intersticial. En el periodo agudo de la enfermedad el uso de corticoides puede neutralizar y hacer remitir la progresión de la enfermedad. Siempre hay que suspender perentoriamente el consumo del AINEs y de cualquier otro medicamento nefrotóxico.

CONCLUSIONES

Un número importante de drogas pueden ser nefrotóxicas, o al ser administradas a pacientes con insuficiencia renal, pueden producir toxicidades en otros órganos o tejidos. En la prevención de estos eventos deben considerarse los siguientes recomendaciones:

1. Establecer la función renal anticipadamente calculando el clearance de creatinina con fórmulas establecidas.
2. Conocer los algoritmos de cada droga en relación con la función renal.
3. Considerar la concomitancia de otras drogas nefrotóxicas.
4. Hidratar al paciente por vía endovenosa en aquellos casos de tóxicos que se potencian con la deshidratación: utilizar solución salina fisiológica o bicarbonato de sodio antes y después de la administración del fármaco.
5. En algunos casos administrar N-acetilcisteína, antes y después del procedimiento o tratamiento.
6. Vigilar la función renal hasta 72 horas post administración del medicamento de riesgo.
7. Evaluar otros sistemas que se afectan junto con la función renal: nervioso central, hígado, tubo digestivo, pulmón.
8. En los pacientes de riesgo usar las dosis mínimas recomendadas para cada droga neurotóxica, en especial en los casos de medio de contraste.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. B. L. Hug, D. J. Witkowski, C. M. Sox. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 2009; 76:1192-1198.
2. P. Pintavorn, W. J. Cook. Progressive renal insufficiency associated with amiodarone-induced phospholipidosis. *Kidney International* 2008; 74: 1354-1357.
3. I.M. Wu, E.O. Marin, M- Kashgarian, U.C. Brewster. A case of an acute kidney injury secondary to an implanted aminoglycoside. *Kidney Int* 2009; 75: 1109-1112.
4. W.M. Sweileh. A prospective comparative study of gentamicin- and amikacin-induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23(4):515-20.

5. L.Feldman, S. Efrati, E. Eviatar et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007; 72:359-363.
6. SB Ahmed, SS Waikar, HG Renne, and AK Singh. Cardiac transplantation and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2007; 72: 1029-1033.
7. I. Tostivint, S. Tezenas du Montcel, M. C. Jaudon, A. Mallet, P. et al. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 880-885.
8. C. Sommerer, T. Giese, S. Meuer, M. Zeier. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy: Is there a clinical benefit? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 21-27.
9. M. Puigmul , J. Lopez-Hellin, G. Sune, O. Tornavaca, et al. Differential proteomic analysis of cyclosporine A-induced toxicity in renal proximal tubule cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2672-2686.
10. W.F. Finn. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2-10.
11. R. C. Harmon, S. P. Duffy, M. V. Terneus, J. G. Ball, M. A. Valentovic. Characterization of a novel model for investigation of radioccontrast Nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 763-768.
12. I. Ergun, K. Keven, I. Uruc, Y. Ekmekc, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697-700.
13. Silberzweig JI, Chung M. J Magn Reson Imaging. 2009;30(6):1347-9.
14. V. S. Colares, R. B. Oliveira, R. C. R. M. Abdulkader. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with normal serum creatinine *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 3608.
15. K. Barraclough, M. Harris, V. Montessori, A. Levin. An unusual case of acute kidney injury due to vancomycin-lessons learnt from reliance on estimated GFR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2391-2394.
16. T.H. Gouge , V.T. Andriole. An experimental model of amphotericin B nephrotoxicity with renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 713-724.
17. B. Wegner, P. Baer, S. Gauer, G. Oremek, et al. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2071-2079.
18. N. Bassilios, P. Martel, V. Godard, M. Froissart, et al. on behalf of the Reseau Nephropar. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients-an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 562-565.
19. H. Bendz , S. Schoumn, P. O. Attman, M. Aurell. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219-224.
20. R.V. Dinavahi, A. Mehrotra, B. T. Murphy, S. Huprikar. Human immunodeficiency virus and renal. Transplantation. *Kidney International* advance online publication, 2009: 1-4.
21. M. J. Sung, D. H. Kim, Y. J. Jung. Genistein protects the kidney from cisplatin-induced Injury. *Kidney International* 2008; 74:1538-1547.
22. S. Periyasamy-Thandavan, M. Jiang, Q. Wei, R. Smith, et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74; 631-640.
23. A. Caldés, S. Gil-Vernet, Y. Armendariz, H. Colom, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Transpl Infect Dis*. 2009, Dic.
24. A. J. Eid, S.K. Arthurs, P.J. Deziel, M. P. Wilhelm R. R. Razonable. Clinical Predictors of Relapse after Treatment of Primary Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transpl* 2009; 10:157-161
25. M.A. Onuigbo, Nye D, P.C. Iloanya. Drug-induced encephalopathy secondary to non renal dosing of common medications in Two dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2009;25:89-91.
26. J.O. Hernandez, J. Norstrom, G. Wysock. Acyclovir-induced renal failure in an obese patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(14) :1288-91.
27. A. Delluc, Y. Mocquard, P. Latour, J.Y. Goas . Encephalopathy and acute renal failure during acyclovir treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(6-7):704-6.
28. M.G. Radford, K.E. Holley, J.P. Grande, T.S. Larson et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276(6):466-9.
29. Demke D, Zhao S, Arellano FM. Interstitial nephritis associated with celecoxib. *Lancet* 2001; 358: 1726-1727.
30. Andrews PA, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:187-189.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.