

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

(Estudio prospectivo realizado en el
Hospital Roosevelt del mes de Marzo
al mes de Agosto de 1984)

JACINTO RENE TOC IXCARAGUA

CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

OBJETIVOS

REVISION BIBLIOGRAFICA

MATERIAL Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

APENDICE

INTRODUCCION

Nefrotoxicidad por medicamentos representa un grupo importante de procesos patológicos causados por medicamentos que son administrados a los pacientes sea por prescripción médica, adicción, y que por características propias de los medicamentos o de los pacientes conducen al riñón a un deterioro funcional o anatómico con repercusiones generales y que pueden poner en peligro la sobrevivencia por lo que es necesario conocer los factores y condiciones que intervienen en el desarrollo de esta entidad.

Para la realización de este trabajo se tuvo una muestra de 50 pacientes internados en los diferentes servicios del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto de 1984.

Estos pacientes cursaron con un cuadro de Insuficiencia Renal Aguda de diferentes etiologías entre las que se contó Nefrotoxicidad por Medicamentos, habiendo sido manejados por la Unidad de Nefrología de dicho hospital.

De estos 50 pacientes se obtuvo una muestra de 16 pacientes que cursaron con Insuficiencia Renal Aguda secundaria a Nefrotoxicidad Medicamentosa que son los que se estudiaron en este trabajo cuyos datos fueron recabados en una boleta que para el efecto fue elaborada.

Queda a consideración de los lectores, la utilidad que de este trabajo se obtenga que es un pequeño esfuerzo destinado a conocer de mejor manera la patología con que a diario se enfrenta el médico en el desempeño de su labor.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La nefrotoxicidad por medicamentos es una entidad clínico-patológica que enmarca a los medicamentos capaces de inducir daño renal, sea este funcional o anatómico, a corto o a largo plazo, directa o indirectamente, reversible o irreversible, agudo o crónico.

Estos medicamentos son de uso popular (por ejemplo los analgésicos), o medicamentos cuyo uso exige monitorización intrahospitalaria (por ejemplo los inmunosupresores o agentes como los medios de contraste radiológicos), que según los estudios realizados en otras latitudes representan un grupo importante entre los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. Dichos cuadros requieren de una prevención, detección y diagnóstico apropiado y en casos severos, de medidas terapéuticas específicas tales como procedimientos dialíticos.

Reconocemos que en nuestro país no existen reportes sobre nefrotoxicidad por medicamentos, contando solamente con reportes de otras latitudes por lo que con este trabajo estaremos conociendo aspectos clínicos, incidencia, medicamentos, medios de diagnóstico y tratamiento que tengan mayor implicación con nefrotoxicidad por medicamentos y así poder contar con un estudio que pueda ser aplicable en nuestro medio.

JUSTIFICACION

La nefrotoxicidad por medicamentos es una entidad clínico-patológica que no ha sido estudiada en nuestro país, desconociéndose por lo tanto datos que nos indiquen cuáles son los grupos afectados, sus características y los medicamentos que con mayor frecuencia se han asociado a nefrotoxicidad medicamentosa.

Actualmente desconocemos la epidemiología local contando como única literatura disponible, estudios realizados en el extranjero (6, 27, 32, 38, 92, 107, 108).

Estos estudios nos muestran que la nefrotoxicidad por medicamentos representa un grupo importante de la patología renal que puede variar desde deterioro leve de los valores de creatinina y nitrógeno de urea sanguínea hasta insuficiencia renal crónica total con pérdida completa de la función renal.

Basados en estas descripciones nos hemos propuesto investigar esta netidad en el medio hospitalario nacional basados en el sentido científico de la formación médica y no dejar pasar desapercibidos a los pacientes que en un momento determinado cursen con un cuadro de nefrotoxicidad por medicamentos y lograr con ello un mayor conocimiento científico de esta entidad.

OBJETIVOS

- 1— Determinar el porcentaje de casos de nefrotoxicidad medicamentosa entre todas las causas de insuficiencia renal aguda y establecer una correlación entre ellas.
- 2— Conocer los factores predisponentes más frecuentes de los pacientes que cursan con nefrotoxicidad por medicamentos.
- 3— Conocer el tipo de presentación más frecuente de la nefrotoxicidad por medicamentos.
- 4— Dar a conocer el manejo de los pacientes que cursan con nefrotoxicidad por medicamentos en el Hospital Roosevelt.
- 5— Conocer los medios de diagnóstico y terapéutica con los que se cuenta para el manejo de un paciente con nefrotoxicidad por medicamentos en el Hospital Roosevelt.
- 6— Determinar los medicamentos más frecuentemente observados en asociación con nefrotoxicidad por medicamentos.

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS 52

Se estudiarán a continuación las alteraciones renales secundarias al uso de medicamentos que en un momento determinado y bajo condiciones especiales propias del medicamento y de la susceptibilidad del huésped, afectaran al riñón en una forma reversible o irreversible en cuanto a su función y que condicionan la presencia de manifestaciones clínicas agudas, subagudas o crónicas.

Las modificaciones sobre el riñón pueden ser funcionales o estructurales, o una combinación de ambas. Esto puede suceder por iatrogenia, factores ocupacionales o idiosincráticos de los pacientes por lo que para su detección se hace necesario una historia clínica completa, examen físico, pruebas de laboratorio y en algunas ocasiones dependiendo de la severidad del cuadro, el auxilio de medidas terapéuticas tales como procedimientos dialíticos por lo que se hace necesario tener un conocimiento más amplio de la nefrotoxicidad que algunos medicamentos pueden potencialmente causar así como las características de los pacientes a los que se les administran, a fin de detectar en forma temprana cuando se está ante un cuadro de nefrotoxicidad por medicamentos o agentes diagnósticos para prevenir y tratar las complicaciones.

Dentro del grupo de agentes potencialmente nefrotóxicos se encuentran los medicamentos y agentes diagnósticos, teniendo entre ellos antibióticos, analgésicos, medios de contraste radiológicos, metales pesados, agentes quimioterápicos, agentes anestésicos así como otros más que son causa de lesión renal pero de menor importancia en cuanto a incidencia, que los grupos mencionados (6,27,32,92).

CONCEPTO:

La nefrotoxicidad por medicamentos se refiere a un grupo de alteraciones, ya sean funcionales, orgánicas o ambas, agudas, subagudas o crónicas, reversibles o irreversibles, que ocurren después de la exposición a las drogas (107).

Se considera que cualquier droga es potencialmente nefrotóxica: productos químicos o biológicos, inhalados, ingeridos, inyectado o absorbido de cualquier otra manera. Esta puede ser relacionada con la dosis (mecanismo tóxico), después de dosis farmacológicas (reacciones de hipersensibilidad), o acumulación de dosis en un período de tiempo (abuso), causado como iatrogenia, adicción y predisposición individual, los cuales juegan un importante papel (107).

Las alteraciones funcionales incluyen: Reducción del flujo sanguíneo renal secundario a cambios hemodinámicos y defectos en las funciones tubulares (capacidad de concentración, transporte de aminoácidos o glucosa, excreción de ácido úrico). Las lesiones orgánicas son muy variables en cuanto a sitio (glomérulo, vasos, túbulos, intersticio), extensión (localizado o difuso), y tipo (degenerativo, necrótico, inflamatorio o alérgico) (107).

Se exponen como condiciones para susceptibilidad renal a cambios tóxicos, los descritos por MAHER y SCHREINER: (92)

- 1— Los riñones representan el 0.4o/o de la masa corporal y reciben el 20 al 25o/o del gasto cardíaco por minuto, lo que hace que su carga de solutos sea rápidamente distribuida por el parénquima renal.
- 2— El alto consumo renal de oxígeno produce una sensibilidad a los agentes inhibidores metabólicos.
- 3— Los solutos son reabsorbidos de la luz tubular incrementando adicionalmente la concentración en las células parenquimatosas.
- 4— Otros solutos son secretados a la luz tubular incrementando adicionalmente la concentración cerca de las membranas de las células lumbales.
- 5— Las concentraciones de solutos en el líquido luminal son adicionalmente incrementadas por la concurrencia de mecanismos de contracorriente y la acción de la hormona antidiarética.

- 6— Ciertos compuestos tomados por las células renales son retenidos por largos períodos de tiempo aumentando las concentraciones de soluto y duración de exposición tóxica haciendo que se incremente la toxicidad.
- 7— Los pacientes con reducción de la cantidad de nefronas no excretan todos los solutos con lo que se incrementa la dosis por nefrona.
- 8— La depleción de volumen u obstrucción al flujo urinario pueden conducir a reabsorción de un soluto, o a prolongada exposición del tejido susceptible a solutos tóxicos.

El rico flujo sanguíneo (20 al 25o/o del gasto cardíaco), la enorme superficie endotelial, capacidades de concentración y dilución urinaria, mecanismos de contracorriente, función excretora, complejidad metabólica, entre los mecanismos fisiopatológicos se pueden añadir: bloqueo de procesos enzimáticos de transporte tubular, precipitación intraluminal y reducción de la síntesis de prostaglandinas, de tal caso que las concentraciones nefrotóxicas al formar la orina lleguen a valores 300 veces más que en el plasma e inclusive los que son objeto de secreción tubular lleguen a tener concentraciones 1,000 veces lo normal (108).

MECANISMOS INVOLUCRADOS:

Se han dilucidado tres mecanismos para inducir nefrotoxicidad: (107)

MECANISMO TOXICO:

Puede ocurrir por 1) Bloqueo Enzimático 2) Inhibición de biosíntesis de DNA, resultando en efecto antinuclear. 3) Interferencia de drogas con sitios aniónicos en la membrana.

MECANISMO MEDIADO INMUNOLOGICAMENTE

Existen demostraciones experimentales precisas; fundamentos clínicos válidos (período de latencia, no relación a dosis total, reacciones de sensibilidad ocurridas en algunas ocasiones), hallazgos inmunológicos afectando el glomérulo, vasos, túbulos e

intersticio que puede ser secundario a inmunocomplejos a anticuerpos antimembrana basal. Los inmunocomplejos pueden derivar de interacción de las drogas causando formación de haptenos.

MECANISMO GENETICO:

Se ha cuestionado de datos experimentales que factores genéticos predisponen a nefrotoxicidad en ciertas glomerulopatías mediadas inmunológicamente por drogas. Se ha pensado que son controladas por genes del sistema de histocompatibilidad.

Por todo lo anterior se hace hincapié sobre la importancia de reconocer tempranamente estas manifestaciones. Algunos autores hablan de una relación del 7 al 30o/o de insuficiencia renal aguda y del 3 al 10o/o de insuficiencia renal crónica que se asume tienen como base la nefrotoxicidad (27,107). Es importante reconocer esta posibilidad diagnóstica no solamente por historia clínica sino también por la forma de vida: trabajo, entretenimiento, medicinas usadas, exposición a metales pesados, antibióticos, mezclas analgésicas, pomadas y laxantes, drogadicción, uso de sustancias radioactivas o radiaciones, insecticidas, fertilizantes, pinturas o colorantes, vapores que normalmente no pueden ser tóxicos y en ocasiones especiales si, solventes como el tetracloruro de carbono, alimentos, antecedentes alérgicos. El diagnóstico temprano puede en un momento conducir a la supresión de la droga para prevenir o suprimir la progresión de la lesión. Desafortunadamente las drogas no siempre recuperan la morfología completa ya que cambios ultraestructurales pueden ser vistos aún seis meses después de la recuperación de las nefropatías por medicamentos. (107).

MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD POR DROGAS

Se ha mencionado una larga lista de medicamentos capaces de producir nefrotoxicidad. Los mecanismos fisiopatológicos con que estos causan nefrotoxicidad son muy variados y de índole diversa, además que un mismo medicamento puede tener diferentes manifestaciones patogénicas dependiendo de la dosis, tiempo de exposición y/o la forma de reaccionar del organismo

al que se le pone en contacto. Por lo que se pueden esperar diferentes hallazgos histopatológicos, como también que estas nefropatías sean de aparición brusca, lenta y progresiva y por último, que afecten una o todas las estructuras histopatológicas del parenquima renal.

Es posible dividir las reacciones nefrotóxicas por medicamentos en tres grupos: (27,107,108).

- a- Por toxicidad directa.
- b- Por mecanismos inmunológicos.
- c- Precipitación y cristalización de las drogas en el tracto renal.

Es raro que un compuesto manifieste nefrotoxicidad por toxicidad directa y mecanismos inmunológicos a la vez pero se ha reportado que las cefalosporinas pueden hacerlo (107). También hay drogas que indirectamente inducen fallo renal como resultado de efectos metabólicos sistémicos mientras otros lo hacen por cristalización y precipitación de las drogas conduciendo a obstrucción intrarrenal (27,107).

a- TOXICIDAD DIRECTA:

BISMUTH (108), incluye metales pesados, solventes orgánicos, citotóxicos, inductores de oxalosis, hemolizantes metahemoglobinizantes, agentes diagnósticos y terapéuticos y por

último hongos y venenos animales. El mecanismo de acción no es conocido. REUBI (108) considera que actúan de la siguiente manera:

- 1— Como verdaderos venenos celulares
- 2— Produciendo isquemia renal
- 3— Disminuyendo la filtración glomerular.
- 4— Por compresión y obstrucción tubular
- 5— Por difusión
- 6— Por hemólisis, alteraciones hidroelectrolíticas y coagulación intravascular.

b- POR MECANISMOS INMUNOLOGICOS

Procesos inmunológicos: humorales o celulares, se

caracterizan por el tipo de infiltrado observado y en inmunofluorescencia directa por ausencia de depósitos o por la presencia de éstos; estos depósitos pueden ser granulares o lineales y localizarse sobre los túbulos, glomerulos o intersticio (108).

c- PRECIPITACION Y CRISTALIZACION DE LAS DROGAS EN EL TRACTO RENAL

La obstrucción intrarrenal generalmente presentada como insuficiencia renal aguda y puede ser producida por precipitación de ácido úrico, proteínas, drogas o sus metabolitos dentro de la luz tubular (27).

En cuanto a la nefrotoxicidad mediada por mecanismos inmunológicos ha sido mencionado por diferentes autores algunas cantidades de medicamentos que pueden causar insuficiencia renal aguda y en algunos estudios se ha encontrado una relación entre nefrotoxicidad e insuficiencia renal oligúrica hasta un 20 al 25% de los casos (32). Se menciona que los sitios mayores donde pueden afectar son: Arterias, Glomerulo, Túbulo o Intersticio. Estos dos últimos que en la mayoría de los casos van íntimamente relacionados (27,32,57,92,107).

Las lesiones en arterias pueden ser causadas por drogas incluyendo difenilhidantoinato, sales de oro, penicilinas, propiltiouracilo, tiazidas y sulfamidas. Los cambios glomerulares incluyen glomerulonefritis necrotizante focal y glomerulonefritis proliferativa difusa por el uso de hidralazina, fenilbutazona y sulfamidas. Necrosis tubular aguda ha ocurrido por aminoglucósidos, sulfato ferroso, penicilina, quinina, salicilatos, paracetamol; Nefritis Intersticial Aguda comúnmente causada por el uso de sulfamidas, fenindiona, metilicina, ampicilina y rifampicina siendo mencionados aunque ocasionalmente penicilina G, tiazidas, furosemide, cotrimoxazole, fenilbutazona, fenobarbital, difenilhidantoinato, PAS, fenazona, sales de bismuto, sales de oro y azatioprina (32), cimetidina (92,101) y últimamente por el uso de contraceptivos orales (27).

LESIONES TUBULOINTERSTICIALES

Se clasifican dentro de esta categoría las lesiones producidas en el intersticio y el túbulo, siendo éstas de tipo agudo o crónico (108).

LESIONES TUBULOINTERSTICIALES AGUDAS

La principal característica es la presencia en el intersticio de un número variable de células inflamatorias (generalmente mononucleares, linfocitos y células plasmáticas con pocos eosinófilos en algunas ocasiones, y leucocitos polimorfonucleares en otros), acompañado por grados variables de atrofia o pérdida tubular e intersticio edematoso (27,57,108).

ZOLLINGER (108) recientemente ha clasificado los diferentes tipos histológicos de las nefritis tubulointersticiales agudas:

- 1- Nefropatía tubulointersticial aguda tipo seroso (edematoso).
- 2- Nefropatía tubulointersticial aguda tipo celular con sus variantes:
 - a- Con infiltrado predominante de neutrófilos.
 - b- Con infiltrado predominante de Eosinófilos
 - c- Con infiltrado predominante Linfocitoplasmocitario.
 - d- Con infiltrado granulomatoso.
- 3- Nefropatía tubulointersticial aguda tipo tubulonecrótico.

NEFROPATIA TUBULOINTERSTICIAL AGUDA TIPO SEROSO

Se manifiesta macroscópicamente como riñones grandes, su corteza es pálida y contrasta con una congestión de la médula. Microscópicamente predomina un edema intersticial acentuado que separa los tubos urinarios, dejando un amplio espacio entre ellos; puede haber dilatación de capilares tubulares. El epitelio tubular suele estar aplanado e indiferenciado; en la luz puede haber cilindros hemáticos y escasas células descamadas; no hay signos importantes de necrosis. La inmunofluorescencia es habitualmente negativa y el pronóstico es generalmente bueno

(108). Este tipo de nefritis tubulointersticial se ha informado en casos de intoxicación por agentes hemolizantes o por otros tóxicos capaces de producir choque hipovolémico.

NEFROPATIA TUBULOINTERSTICIAL AGUDA TIPO CELULAR

En este grupo de nefropatías tubulointersticiales la característica fundamental es la presencia de un infiltrado celular intersticial, en ocasiones muy denso, difuso o en conglomerados, frecuentemente perivascular y con cierta tendencia a localizarse en la región corticomedular (108).

Variante A:

INFILTRADO PREDOMINANTE DE LEUCOCITOS POLIMORFO NUCLEARES NEUTROFILOS

Probablemente esta forma de infiltrado sea difícil de observar en las nefropatías tóxicas; si se encuentra sería como infiltrado leve preliminar, para pasar posteriormente a otra variante del mismo grupo o de otro, o como una complicación infecciosa secundaria y en la que en fases avanzadas, se parecían focos destructivos en formación de abscesos (108).

Variante b:

INFILTRADO PREDOMINANTE DE LEUCOCITOS EOSINOFILOS

En esta variedad se observa edema intersticial en grados diversos, infiltrado celular polimorfo en el que se destaca netamente la presencia de eosinófilos; acompañado frecuentemente de alteraciones tubulares, aunque los cambios necrosantes son conspicuos. ZOLLINGER menciona que pueden existir lesiones vasculares tipo angeítis de hipersensibilidad y glomerulonefritis, sobre todo en los casos severos. Parece ser ésta una de las formas histológicas más frecuentemente encontradas en la insuficiencia renal por drogas, al grado que HEPTINSHALL (57,108) la considera la imagen característica. La restitución histológica y funcional parece ser la evolución más frecuente en estos pacientes. Los resultados de inmunofluorescencia son controversiales según los autores, reportándose en algunos casos

negativa y en otros positiva con fijación lineal o granular. Entre los medicamentos capaces de crear éste cuadro se encuentran las sulfas, la fenindiona, los anticoagulantes y los antibióticos (108).

Variante c:

INFILTRADO PREDOMINANTE LINFOHISTOPLASMOCITARIO

En esta forma el infiltrado es heterogéneo, observándose cualquier tipo de células blancas, predominando las ya mencionadas; en ocasiones hay necesidad de recurrir al microscopio electrónico para identificarlas. Se trata siempre de células inmunocompetentes por lo que es de suponer que en estos casos intervengan factores inmunológicos del tipo celular y desde luego, de tipo humoral, los cuales han sido bien demostrados por la presencia de depósitos lineales de IgG y C₃ (más frecuentemente) en la membrana basal tubular, como se ha descrito en las intoxicaciones por metilicina. No es infrecuente encontrar lesiones asociadas inespecíficas de daño tubular, así como glomerular y vascular. El pronóstico es favorable. La lista de productos que la pueden causar es impresionante, sólo KLEINCNECHT cita 23 compuestos utilizados en terapéutica médica, cuya acción está mediada inmunológicamente (108).

Variante d:

INFILTRADO GRANULOMATOSO

Esta variedad es rara. La imagen histológica es inconfundible, apreciándose edema intersticial variable, infiltrado heterogéneo de células blancas y, por supuesto, células epitelioides, aisladas o en acúmulos, independientes o fusionadas en sincitio o formando células gigantes (tipo cuerpo extraño o de Langhans), con o sin cuerpos de inclusión y vacuolas. Habitualmente ésta reacción granulomatosa se aprecia en nódulos de diferentes tamaños distribuidos irregular y difusamente en el intersticio; no es raro verlos alrededor de un vaso y rodeados de abundante infiltrado celular constituido por macrófagos, histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Es importante hacer notar que en el centro de los nódulos granulomatosos, no existe necrosis caseosa, lo que los distingue de los granulomas de las micosis o de la tuberculosis, pero son a su vez indistinguibles de

los granulomas "duros" de la sarcoidosis. Las lesiones del epitelio tubular son irregulares, apreciándose trastornos degenerativos, necrosis, atrofia y regeneración en grados diversos. No existen cambios glomerulares importantes. Como causa se han citado además de la meticilina, el berilio y las sulfas (108).

NEFROPATIA TUBULOINTERSTICIAL AGUDA TIPO TUBULONECROTICO

El envenenamiento de los túbulos es el mecanismo por el cual las drogas, particularmente ciertos antibióticos y analgésicos ejercen su efecto (107), es la clásica necrosis tubular aguda, caracterizada por cambios tubulares que varían desde tumefacción turbia a necrosis completa. Los túbulos contienen abundantes cilindros, células descamadas y/o cristales, edema intersticial y/o un moderado infiltrado que también puede estar presente. Necrosis tubular proximal es la lesión común encontrada en la biopsia renal o en autopsias de fallecidos con insuficiencia renal aguda complicada con terapia con drogas (107). En otras fases evolutivas del mismo proceso puede verse aplanamiento del epitelio, basofilia celular, mitosis, aumento del tamaño de las células e incluso hiperplasia (108). La necrosis tubular aguda tóxica es habitualmente recuperable a pesar de su forma dramática de presentación observándose restitución "Ad Integrum" tanto clínica como histológicamente (108).

El pronóstico se ensombrece cuando la necrosis tubular es generalizada como puede suceder en intoxicaciones por drogas que producen hemólisis masiva y/o hipoxia tisular grave (108).

La necrosis del epitelio es una fase no obligada en ciertos casos de nefropatías tóxicas por lo que se agrega al grupo de tres nefropatías tubulointersticiales agudas la variante TUBULOPATIA DEGENERATIVA (108), en la que los fenómenos degenerativos son predominantes. Se ha informado en un caso de intoxicación con medios yodados y con perfusiones de sustancias hipertónicas. Se comprende que en estas condiciones el pronóstico es favorable. Es conveniente recordar que la biopsia renal en estos casos de nefropatías tubulointersticiales agudas es de utilidad para determinar el grado, tipo y extensión de la

lesión, así como para dilucidar (si es posible) los mecanismos patogénicos que intervienen en su producción.

LESIONES TUBULOINTERSTICIALES CRONICAS

En la nefritis intersticial crónica predominan las reacciones intersticiales de la forma aguda pero las células polimorfonucleares son escasas, y en cambio el edema es substituido por tejido fibroso. Es observada en una amplia variedad de causas: isquemia, obstrucción del flujo urinario, infección crónica, reflujo vesicoureteral, necrosis papilar, irradiación, enfermedad medular cística y en la llamada Nefropatía Balcánica (57).

Macroscópicamente los riñones son pequeños, duros y granulares. Los agentes tóxicos capaces de producir este tipo de alteraciones son los metales pesados como el plomo, mercurio, cromo y cadmio. Una nefropatía crónica por tóxicos se produce por la administración de un producto en forma continua y prolongada o bien, puede ser el resultado final de un cuadro primario de intoxicación aguda (108). Se menciona otro aspecto histológico particular, la nefrocalcinosis, en la que además de la atrofia parenquimatosa con fibrosis e infiltración celular intersticial, llama la atención la presencia de calcificaciones en las membranas basales (siguiendo su contorno, en el intersticio en forma de depósitos irregulares y en los túbulos renales. Este tipo de cuadro se describe en las intoxicaciones por vitamina D y en el síndrome de Leche y Alkali (108).

LESIONES GLOMERULARES

Las lesiones glomerulares parecen ser menos frecuentes que las lesiones tubulointersticiales, el rango de éstas parte desde glomerulitis focales o lesiones glomerulares mínimas hasta necrosis completa isquémica y/o hemorrágica, observable en los casos de necrosis cortical, con o sin coagulación intravascular, como se ha descrito en casos de administración de drogas vasoactivas y sustancias tóxicas. Las lesiones glomerulares mínimas en casos de síndrome nefrótico por drogas actualmente parece difícil de aceptar en patología humana, sin embargo, experimentalmente

una dosis única de aminoglucósido produce una lesión indistinguible de las lesiones glomerulares mínimas. Otros autores han mencionado lesiones glomerulares proliferativas endocapilares difusas, proliferativas segmentarias necrosantes y proliferativas extracapilares en casos de intoxicación por penicilina G, penicilamina y sulfonamidas; estas lesiones pueden acompañarse de lesiones vasculares necrosantes. Inmunopatológicamente es posible demostrar depósitos granulares sobre las arteriolas y glomerulos (mesangio y asas) o depósitos lineales segmentarios sobre las basales tubulares y/o glomerulares. Más frecuentemente observadas en las intoxicaciones son las glomerulonefritis crónicas: la hialinosis y esclerosis segmentaria y focal han sido mencionadas en las nefropatías por analgésicos y en los heroínómanos (27,108), aunque la relación de esta lesión histológica con el tóxico no está aún plenamente demostrada. Debe mencionarse por su frecuencia la glomerulonefritis membranosa, la cual es indistinguible morfológicamente de cualquier glomerulonefritis membranosa idiopática; igual que ésta se considera como una glomerulonefritis por complejos inmunes en la que el antígeno podría estar constituido por un hapteno medicamentoso y una proteína humana portadora o bien ser un compuesto endógeno anormal liberado bajo efecto tóxico de la droga. Son ejemplos clásicos de este tipo de glomerulopatía las producidas por la penicilina, las sales de oro, las sales de mercurio y los anticonvulsivantes (108).

LESIONES VASCULARES

Son pocas las alteraciones histopatológicas vasculares referidas a causa de los tóxicos, la más frecuentemente mencionada es la vasculitis aguda necrosante diagnosticada como angitis de hipersensibilidad o poliarteritis nodosa según afectan los vasos de pequeño o mediano calibre, respectivamente. La lesión puede ser generalizada, afectando difusamente el árbol vascular renal o ser segmentaria y lesionar solamente escasas y pequeñas áreas de algunas arteriolas. La penicilina G, las sulfamidas, las tiazidas y el alopurinol son las drogas mencionadas como causantes de estas alteraciones. La imagen histológica característica es: la lesión puede afectar circunferencialmente el vaso, con una destrucción parcial o total de la pared, esta

destrucción es del tipo necrosis fibrinoide (si es reciente) o esclerosante (si es antigua); en la luz puede haber trombos recientes, el endotelio está hinchado y descamado, la elástica interna está desorganizada, fragmentada, en la media hay edema, necrosis y hemorragia y en la adventicia hay infiltrado denso que es capaz de penetrar en todas las capas vasculares o extenderse hacia afuera al intersticio; este infiltrado está compuesto por polimorfonucleares, mononucleares y eosinófilos. Se ha descrito además, otra forma de lesión vascular aguda consistente en engrosamiento de paredes con hialinización, hiperplasia de la íntima e infiltrado celular perivascular. Puede haber depósitos granulares de inmunoglobulinas y fracciones de complemento en las paredes y luz de los vasos, así como fibrina y fibrinógeno. Es posible también encontrar lesiones vasculares crónicas en casos de intoxicaciones, son ellas en todo similares a las nefroangioesclerosis de cualquier etiología y, como es de suponer, se observan en los casos de intoxicaciones crónicas (saturnismo) y nefropatía por analgésicos. La esclerosis vascular es, a veces, de gran intensidad pero aparentemente inferior a la que tradicionalmente se menciona (108).

UROPATIA OBSTRUCTIVA

Ambas, la uropatía obstructiva crónica y aguda secundarias a obstrucción intrarrenal o extrarrenal puede ser producida por drogas. La obstrucción intrarrenal generalmente se presenta como una insuficiencia renal aguda y puede ser producida por precipitación de ácido úrico, oxalato, proteínas, drogas o sus metabolitos dentro de la luz tubular.

El prolongado uso de agentes uricosúricos (probenecid, sulfipirazona), puede causar uropatía obstructiva extrarrenal secundaria a cálculos de ácido úrico. Por esta razón, el allopurinol es una droga ideal para bajar los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia primaria o secundaria o función renal comprometida.

La fibrosis retroperitoneal con obstrucción gradual de los uréteres como también el sistema renovascular, ocasionalmente ocurre en pacientes tomando metisergida u otras drogas

(ergotamina, dihidroergotamina e hidralazina) por un período de tiempo prolongado. El aspecto histológico es generalmente como un proceso inflamatorio crónico en el tejido adiposo del espacio retroperitoneal, progresando a fibrosis difusa. Aunque la etiología de esta enfermedad es oscura, se ha postulado que la fibrosis retroperitoneal es un desorden autoinmune provocado por drogas que actúan como haptenos (27).

DESORDENES DE FLUIDOS, ELECTROLITOS Y ACIDOBASE

Las drogas pueden producir diversos grados de imbalance de electrolitos, fluidos y acidobase por numerosos mecanismos. Aunque muchos de estos desórdenes son reversibles después de la supresión de la(s) droga(s), algunos pueden ser serios y requerir de tratamiento inmediato. Es importante reconocer las posibles causas y efectos entre las drogas que los pacientes están ingiriendo y observar anormalidades metabólicas. Sin embargo, es más importante anticipar la posibilidad de efectos nefrotóxicos y monitorizar fluidos, electrolitos y estados acidobase. Estos trastornos pueden ser:

Hiponatremia dilucional y antidiuresis, diabetes, insípida, imbalance de potasio y desequilibrio acidobase (27).

SINDROME HEMOLITICO UREMICO

Hay evidencia creciente que los compuestos estrogénicos de los contraceptivos orales, naturales o sintéticos, tienen un efecto estimulador sobre el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

El sustrato renina del hígado aumenta durante la administración de compuestos estrogénicos en sujetos normales. Ocasionalmente, la paciente puede desarrollar hipertensión acelerada, insuficiencia renal severa y anemia hemolítica microangiopática. El curso clínico es generalmente progresivo y en ocasiones fatal. Los hallazgos patológicos son generalmente, pero no siempre, confinados a los riñones e incluyen necrosis fibrinoide, endarteritis proliferativa, infartos hemorrágicos, trombos y fibrina. Hallazgos similares pueden ser observados en el páncreas, glándulas adrenales y pulmones (27).

NEFROPATIA POR ANALGESICOS

Desde 1953 cuando SPULHER y ZOLLINGER reportaron en Suiza la asociación de nefritis intersticial crónica con ciertos analgésicos, la nefropatía asociada a analgésicos ha sido establecida como importante causa de enfermedad renal crónica en muchas partes del mundo (50).

EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia es variable según los distintos países: en Nottingham, Inglaterra, representa el 12o/o de los casos de insuficiencia renal crónica (32). MURRAY menciona en un estudio realizado en Carolina del Norte un 13o/o correspondiente a la misma entidad (79); estadísticas de la European Dialysis and Transplant Association reportan que los casos tratados por insuficiencia renal crónica alrededor del 3.1o/o son inducidos por drogas; va de 0.4o/o en España a 17.5o/o en Suiza y 1.2o/o en Gran Bretaña (38). En USA correspondió a un 20o/o (50). En 1978 se sugirió que el abuso de combinaciones de analgésicos fue responsable de 5o/o de casos de enfermedad renal terminal en USA, 11o/o en el Reino Unido, 22o/o en Sudáfrica, 5o/o en Canadá (50,79,92) y 17o/o en Australia (50,79). En Europa, Canadá y USA la nefropatía por analgésicos representa hasta el 2.5 al 5o/o de las causas de insuficiencia renal crónica en los pacientes sometidos a los programas de diálisis. En Australia hay mayor incidencia ya que le correspondió hasta el 25o/o (108).

Esta afección predomina en la mujer en proporción de 4 a 1 con respecto al hombre, mayores de 30 años de edad y se presenta en individuos de baja condición económica y cultural. De estudios psiquiátricos de estos pacientes se encuentra una relación entre ingesta de analgésicos y trastornos de la personalidad de tipo neurótico, inmadurez, depresión así como la existencia de un ambiente familiar conflictivo (108). Muchos tienen historia de enfermedad del tracto gastrointestinal superior (aparentemente secundario a toxicidad gastrointestinal por analgésicos). La inmensa mayoría de pacientes con nefropatía analgésica han ingerido combinaciones de analgésicos (entre los que se cuentan fenacetina, paracetamol, cafeína y aspirina) más

bien que un analgésico único. El efecto nefrotóxico está relacionado tanto a la dosis como al tiempo de administración. Los pacientes típicos ingieren seis o más tabletas de analgésicos al día por tres o más años, pero la incidencia absoluta del trastorno es aún pequeña a los siete años de consumo de analgésicos (79,108) particularmente aspirina (4).

FUNCION RENAL

La existencia de daño renal secundario al uso de aspirina ha sido motivo de controversia. Se ha mencionado que la administración de analgésicos, particularmente aspirina en pacientes con nefritis lúpica activa produce retención de agua y sodio (95,108), disminución de la función renal manifestada por elevación del nitrógeno de urea y creatinina sanguíneos por dos o tres semanas de terapia continua con aspirina pero que mejora al discontinuar la droga (40). En otro estudio sobre la administración de aspirina por una semana en 9 sujetos no se encontró alteración significativa de la filtración glomerular en ninguno de ellos (40,64). Patológica y clínicamente la nefropatía asociada a analgésicos es una enfermedad tubulointersticial primaria. La más temprana anormalidad de función renal es falla en la capacidad de concentración (40,92), elevación de creatinina y nitrógeno de urea sanguíneos, inhibición de la síntesis de prostaglandinas, aumento en la depuración de ácido úrico a altas dosis, disminución a bajas dosis (92), reducción de la depuración de creatinina, trastornos en la acidificación urinaria (40), enzimuria, hematuria, proteinuria, aminoaciduria, bacteriuria, piuria estéril, aumento de pérdidas corporales de agua, sodio, potasio, cloro, fosfatos y glucosa (108).

PATOGENESIS

Como mecanismos propuestos en la génesis de la lesión renal se ha mencionado: un efecto tóxico directo (40,92,108), anoxia, alteración metabólica, trastornos metabólicos, inhibición de la síntesis de prostaglandinas que pueden actuar como vasodilatadores locales medulares (107), pudiendo estar implicado además un efecto vascular directo de los salicilatos. Estudios

recientes implican la formación de metabolitos tóxicos, ya que se ha observado que en animales tratados con inhibidores de enzimas, cobalto y butóxido de piperonil, disminuyen marcadamente la necrosis por administración de analgésicos (78).

También se ha planteado que las drogas antiinflamatorias se cree, reducen el flujo renal sanguíneo y la tasa de filtración glomerular como también la excreción de sodio y agua con inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En suma se propone que la isquemia medular por reducción del flujo sanguíneo a los vasos rectos. La necrosis papilar se considera que es el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, un potente vasodilatador medular (57, 78, 86, 95, 107, 108).

HALLAZGOS HISTOLOGICOS

La lesión inicial envuelve a la papila renal con áreas de necrosis focal (50) de la que se distinguen tres estadios de papilitis necrosante:

- 1- NECROSIS TEMPRANA: La papila muestra aumento de su consistencia y radiaciones grisáceas. Microscópicamente las alteraciones principales iniciales son en la médula (40), consisten en engrosamiento homogéneo de la membrana

basal del asa de Henle y los capilares. También necrosis de las células epiteliales del asa de Henle y presencia de vacuolas autofágicas en el citoplasma de las células intersticiales de la médula interna.

- 2- **NECROSIS PARCIAL:** La necrosis papilar incipiente se visualiza como que las papilas están más retraídas y de color café pálido. Microscópicamente se observan zonas confluentes de necrosis en diferentes zonas de la médula interna. Obstrucción de la luz del asa de Henle y capilares. Cambios de necrobiosis de los túbulos colectores y en la médula externa se observa en los túbulos corticales.
- 3- **NECROSIS PAPILAR TOTAL:** La necrosis total comprende la papila, la médula interna. Se observa calcificaciones en el 80o/o, el tejido necrótico papilar puede desprenderse con subsecuente pasaje por el ureter o la papila puede permanecer en el cáliz. Finalmente se produce fibrosis total de la pirámide (40, 50, 57, 58, 78, 79, 92, 107, 108).

CAMBIOS CORTICALES

Estos aparecen después de la necrosis de la papila; en la zona cortical que rodea la papila destruida. Los principales cambios son atrofia de los túbulos corticales, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio; se ha descrito además la presencia de microangiopatía en los vasos de la mucosa de la pelvis, ureter y vejiga en el 80o/o de los pacientes con nefropatía por analgésicos (108).

Del Acetominofén se dice causa insuficiencia renal asociada con los casos fatales pero la azotemia moderada a severa no es un hallazgo infrecuente en quienes toman dosis no fatales que pueden ocurrir en algunos pacientes sin evidencia de daño hepático (78), como también se ha reportado necrosis tubular aguda sin daño hepático (48,55,86). La necrosis tubular aguda se cree se le puede implicar un modelo en el que el citocromo P-450 es el controlador oxigenasa terminal de la mayoría de las oxidaciones de drogas en el riñón, hígado y otros tejidos, especialmente la corteza renal la cual es susceptible de necrosis inducida por acetominofén. Al inhibir la síntesis de citocromo P-450 se disminuyó el daño tanto hepático

como renal (78). También se postula que la sobredosis de paracetamol causa necrosis tubular renal de la misma forma como daño al hígado, esto es, un excedente de un metabolito el cual es normalmente atrapado por conjugación con glutatión renal, el cual se ve excedido por el metabolito. Normalmente el glutatión renal protege al riñón de los metabolitos tóxicos del acetaminofén (78,86).

La combinación de agentes analgésicos es peligrosa. Estudios clínico-patológicos de pacientes quienes usaron una combinación de productos demostraron una progresión de anormalidades funcionales e histológicas de médula a corteza. Pacientes seguidos con ingestión a largo plazo de analgésicos, quienes consumieron al menos dos Kg de fenacetina y tres Kg de aspirina demostraron que la suspensión de los compuestos podría brindar oportunidad de alivio o estabilización del daño renal (92). AXELSEN (78) ha producido necrosis papilar en ratas Gunn por la administración de fenacetina. El acetaminofén es el principal producto metabólico de la fenacetina el cual en última instancia se va a depositar en la médula renal, especialmente la papila lo mismo que la aspirina, con sus consecuencias de lesión primaria que conduce a necrosis isquémica de la papila (40,57,78,108).

Se ha asociado últimamente la relación estrecha entre nefropatía analgésica y carcinoma del tracto urinario (45,51), en un 2 al 7o/o (27). Se postula además que el efecto sinérgico entre el acetaminofén y aspirina inhibe la deshidrogenasa glucosa -6 - fosfato y ésta ayuda a proteger los tejidos de agentes oxidantes. Puesto que se sabe el acetaminofén es oxidante, las concentraciones altas de éste en los tejidos causa destrucción de los que previamente han sido desprotegidos de la aspirina inhibiendo la deshidrogenasa glucosa-6-fosfato (40).

PRINCIPALES HECHOS CLINICOS SEGUN MURRAY (108)

Edad	29 - 72 años
Mujeres	50 - 85 o/o
Cefalea	35 - 100 o/o
Anemia	60 - 90 o/o
Síntomas Gastrointestinales	40 - 60 o/o
Hipertensión Arterial	15 - 70 o/o
Infección Vías Urinarias	30 - 60 o/o
Anormalidades en la urografía	85 - 90 o/o
Piuria	50 - 100 o/o

El síndrome clínico puede además, incluir poliuria, polidipsia, nicturia, secundarias al defecto de concentración renal. Puede haber además, ataques de cólico o hematuria secundaria al desprendimiento de la papila necrótica (32). La anemia ha sido reportada como desproporcionada al grado de azotemia (4).

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

Los hallazgos radiográficos son paralelos a la patología previamente descrita. Inicialmente reducción de la densidad de contraste o falta de captación del medio de contraste en los cálices menores. Subsecuentemente, hinchazón y contracción de la papila con contornos irregulares y ensanchamiento de sus fornices. El desprendimiento completo de la papila es responsable de la típica aparición de sombras en anillo causadas por un segmento libre de papila en una cavidad llena de contraste. También son vistas calcificaciones papilares. El tamaño del riñón es variable, generalmente normal a la enfermedad temprana, cuando la enfermedad ha progresado los riñones tienden a disminuir de tamaño (32,40).

OTROS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

INDOMETACINA

Se reporta que la indometacina puede ser causa de insuficiencia renal aguda oligúrica y no oligúrica (42,103), y se ha comprobado que, como la aspirina, reducen la síntesis de

prostaglandinas y con ello el flujo sanguíneo renal en algunos pacientes (42,63,92,103,107) además de retención de agua y sodio (103) por un mecanismo desconocido y disminución de filtración glomerular (42). Otros anti-inflamatorios no esteroideos, fenilbutazona, derivados del ácido fenilalanoico (fenoprofen y naproxén), fenazopiridina, zomepirac, piroxicam, diflunisal se plantea que pueden afectar el riñón por los cuatro siguientes mecanismos: (77)

- 1- Disminución del flujo sanguíneo renal. Este efecto es quizá mediado por la supresión de la producción de prostaglandinas. Se ha observado además la importancia clínica de estados de disminución de volumen intravascular efectivo.
- 2- Nefritis Intersticial.
- 3- Necrosis Papilar.
- 4- Un síndrome nefrótico el cual es asociado con fusión de podocitos y puede estar asociado con nefritis intersticial previamente mencionada.

Es interesante mencionar que el sulindac no disminuye la síntesis de prostaglandinas (16,47,49,75,77,89,92). Además se ha relacionado al piroxicam con una producción de púrpura de Henoch Schönlein (49) y lesión renal asociada.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA APOYAR LA NEFROPATIA POR ANALGESICOS (108)

- 1- Ingesta mínima de un gramo de analgésicos diariamente por tres años y consumo mínimo total de algunos kilogramos de aspirina o fenacetina.
- 2- Exclusión de cualquier otra causa de enfermedad renal.
- 3- Depuración de creatinina de 75 ml/minuto o menos.

PRONOSTICO

Está condicionado a la continuación o suspensión de la ingesta del analgésico. Así GAULT (108) observa que el 42o/o de 222 pacientes con nefropatía por analgésicos, la función renal se

deterioró cuando persistió la ingesta de analgésicos y cuando ésta ingesta se suspendió el 25o/o de los pacientes mejoraron su función renal. El suspender la ingesta de analgésicos conduce a la mejoría o estabilización del deterioro de la función renal y por consiguiente el pronóstico. Otros factores pueden influir: la asociación con hipertensión maligna, las uropatías obstructivas o el carcinoma de células transicionales (27,107,108).

TRATAMIENTO

- 1— Suspender la ingesta de analgésicos.
- 2— Tratamiento oportuno de la infección de vías urinarias y la uropatía obstructiva e hipertensión arterial.
- 3— Evitar o corregir situaciones que contribuyan al deterioro de la función renal (depleción de sal o agua).
- 4— Tratamiento de la insuficiencia renal aguda o crónica.
- 5— La aparición de neoplasias del urotelio son más frecuentes en este tipo de pacientes. Es conveniente realizar citologías periódicas de orina.

NEFROTOXICIDAD DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

Los agentes antimicrobianos son medicamentos de uso frecuente para combatir procesos infecciosos de tipo bacteriano. Sin embargo, estos antibióticos a pesar de su beneficio también tienen efectos secundarios que pueden afectar uno o varios sistemas del organismo, en particular el riñón.

Las infecciones por gérmenes gram-negativos han tenido un incremento notable en los últimos años, de allí que el uso clínico de los aminoglucósidos halla venido aumentando. Lo mismo el apareamiento de nuevas cefalosporinas y el incremento en el uso de las ya existentes, como también las penicilinas semisintéticas como el caso de la meticilina que se ha manifestado como una droga sumamente nefrotóxica. La nefrotoxicidad de la Anfotericina B, sulfamidas, polimixinas, que pueden afectar al riñón por toxicidad directa o reacción de hipersensibilidad de las que el primer mecanismo es el más frecuente (107,108). Se postula que el riñón es la principal vía de eliminación para muchos antimicrobianos, por filtración glomerular, secreción tubular y

reabsorción (108). Si la función renal está disminuida puede conducir a exposición prolongada y a concentraciones elevadas de compuestos nefrotóxicos (108). Los antimicrobianos pueden producir efectos específicos en los túbulos proximal y distal llevando a desequilibrios electrolíticos y acidobase. El daño tubular puede ser mínimo o de mayor magnitud llegando a presentarse necrosis tubular aguda. El intersticio también puede ser afectado por varias clases de antimicrobianos produciendo nefritis intersticial Aguda. El daño glomerular puede ser inducido por complejos de antígeno-anticuerpo o por vasculitis. La azotemia prerrenal puede presentarse por cambios en el flujo sanguíneo renal, carga de sodio o el efecto anabólico de los antimicrobianos. Por último, estos agentes pueden causar nefropatía obstructiva por cristalización en los túbulos y el sistema colector del riñón (6,27,32,108). Los agentes antimicrobianos tienen diferentes potenciales tóxicos, por lo tanto se les puede dividir en nefrotóxicos fuertes, nefrotóxicos débiles y no nefrotóxicos (108).

MECANISMOS	POTENCIA	ANTIMICROBIANOS
Nefrotoxicidad directa	Fuerte	Neomicina, Bacitracina, Anfotericina B.
	Débil	Polimixina B, Colistina, Gentamicina, Tobramicina, Kanamicina, Amikacina, Cefaloridina, Tetraciclina inactivada, Dimetilclortetraciclina, Tetraciclina y embarazo.
Nefrotoxicidad por reacción Inmune.		Penicilina G, Ampicilina, Meticilina, Oxacilina, Carbenicilina, Nafcilina, Cefalotina, Cefalexina, Rifampicina.
No Nefrotoxicidad.		Estreptomina, Cloranfenicol, Oleandomicina, Spiramicina, Lincomicina, Novobiocina, Eritromicina, Clindamicina.

Modificado de: Martínez, A. C. SEDYT, II/2, 31, 1980
Referencia bibliográfica (108).

Aunque se han reportado reacciones nefrotóxicas a eritromicina (91).

NEFROTOXICIDAD DE LOS AMINOGLUCOSIDOS

No hay duda de la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, como causa de insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda. Estos medicamentos son eliminados por el riñón, así en presencia de insuficiencia renal las concentraciones en plasma aumentan considerablemente debido a la prolongación de su vida media, llevando a elevación del riesgo de toxicidad al octavo par craneal (108). La nefrotoxicidad es más comúnmente encontrada en forma de insuficiencia renal aguda frecuentemente no oligúrica (5,6,75,92). En un reporte en USA sobre el uso clínico de antibióticos en hospitales de USA durante 1978 a 1979 se obtuvieron los siguientes resultados:

	78 No. de casos	79 No. de casos
Todos los antibióticos	9,817,000	9,677,000
Agentes Aminoglucósidos	3,951,000	3,615,000

de: WHELTON A. y SOLEZ K. Referencia bibliográfica (107).

En los Estados Unidos de América, aproximadamente un 35o/o de todos los antibióticos usados en hospitales son aminoglucósidos y varias pruebas prospectivas recientes indican que la incidencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos es al menos del 10o/o (6,27,107).

Los aminoglucósidos dependen del riñón como vía de eliminación y después de una dosis parenteral, solamente un 1 a 2o/o de la dosis es excretada por el sistema biliar (107). Se ha notado que los aminoglucósidos muestran una concentración elevada y retención prolongada dentro de la corteza renal según fue observado primero en animales y posteriormente en el hombre (107). Es sabido ahora en humanos, como resultado de la leve eliminación de aminoglucósidos de la corteza renal, en particular gentamicina, puede ser detectado en la orina de sujetos normales por un tiempo prolongado como seis meses después de un curso de tratamiento con gentamicina (107). Las biopsias renales de individuos con nefropatía inducida por

aminoglucósidos muestran cambios en las células del túbulo proximal variando de necrosis a formas menores de daño tal como presencia abundante de cuerpos mieloides dentro del citoplasma de las células. El glomérulo no muestra cambios patológicos (107).

Las observaciones de cómo los aminoglucósidos se acumulan en la corteza renal en diversos grados fue subsecuentemente seguida por el hallazgo de cómo la acumulación cortical de la droga reflejado por elevación y retención de aminoglucósidos exclusivamente dentro de las células del túbulo proximal (107), de donde los aminoglucósidos inducen cambios ultraestructurales vistos en las células del túbulo proximal.

Marcadores urinarios del daño tubular proximal incluye la excreción de enzimas específicas en los bordes en cepillo del túbulo proximal. Estas observaciones conducen a las siguientes preguntas: (107)

- Como los aminoglucósidos entran a las células del túbulo proximal.
- El grado de ésta retención de los aminoglucósidos en el túbulo proximal correlacionado con la toxicidad clínica
- El mecanismo intracelular por el cual los aminoglucósidos inducen daño patológico.
- Como prevenir o reducir la incidencia de Nefrotoxicidad.

Las preguntas han sido parcialmente contestadas:

Siguiendo la filtración glomerular, los enlaces a sitios mediadores de carga en el borde en cepillo de la membrana parecen ser el sitio común de enlace aniónico que actúa competitivamente durante la reabsorción de proteínas catiónicas, polipéptidos y aminoácidos. Cuando los aminoglucósidos han experimentado el enlace mediado por la carga al borde en cepillo de la membrana en el túbulo proximal, el aminoglucósido ligado llega a ser incorporado en una vacuola endocitótica y como resultado de pinocitosis es transportado intracelularmente. Las vacuolas endocitóticas conteniendo aminoglucósido son entonces inmediatamente (1-4 horas), incorporadas a las lisozimas intracelulares; el aminoglucósido se acumula y la primera lesión morfológica llega a ser aparente dentro de los lisosomas, la acumulación de un material osmofílico el cual es depositado en capas multifamiliares y es referido como cuerpo meloide (107). Con la acumulación continua de aminoglucósidos, la disrupción de lisosomas puede ser notable y eventualmente las células sufren necrosis (107).

FACTORES CLINICOS DE RIESGO PARA NEFROPATIA INDUCIDA POR AMINOGLUCOSIDOS (107,108)

- 1- Dosis de aminoglucósidos.
- 2- Duración de terapia clínica (mayor de 10 días)
- 3- Uso de diuréticos concomitantemente.
- 4- Desarrollo de hidratación durante la terapia.

- 5— Edad (dosis inapropiadas para pacientes geriátricos)
- 6) Aminoglucósidos específicos seleccionados para la terapia.
- 7— Uso coadyuvante de otras nefrotoxinas.
- 8— Disfunción renal preexistente.
- 9— Exposición reciente a otros aminoglucósidos.

Quizá el factor más importante a considerar es la relación de dosis y duración de la terapia ya que a dosis correctas y tiempo de terapia apropiado se puede reducir la incidencia de nefrotoxicidad (107).

La toxicidad de los aminoglucósidos se plantea está en relación con el mayor número de grupos amino libres que cada uno de ellos tiene, de acuerdo a la siguiente tabla: (6,108).

Neomicina	6	grupos	amino	libres
Gentamicina	5	"	"	"
Kanamicina	5	"	"	"
Tobramicina	4	"	"	"
Amikacina	4	"	"	"
Sisomicina	4	"	"	"
Netilmicina	3	"	"	"
Estreptomina	2	"	"	"

De donde en la tabla anterior nos podemos dar cuenta que se considera con más nefrotoxicidad a la neomicina y menos nefrotoxicidad a la estreptomina.

Las manifestaciones nefrotóxicas con el uso de aminoglucósidos comprenden alteraciones en la filtración glomerular, y en la capacidad de concentración urinaria (108).

GENTAMICINA

En los últimos años se ha notado un incremento en el uso de la gentamicina y es considerada por algunos autores como modelo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (107).

Es excretada predominantemente por filtración glomerular, aunque se ha sugerido un papel menor por secreción tubular (6,108), después de una sola dosis de gentamicina, durante las

primeras 24 horas se recupera del 40 al 65o/o del aminoglucósido en la orina. La vida media de la gentamicina en un sujeto normal es de 2 horas, subiendo de 45 a 55 horas en pacientes con tasa de filtración glomerular por debajo de 10 ml/min (6,108). La gentamicina no se liga a proteínas del plasma y puede ser removida por diálisis peritoneal o más rápidamente por hemodiálisis con 50 a 70o/o recobrado en un período de 6 a 12 horas (6).

Con dosis moderadas hay edema de los túbulos y a altas dosis necrosis tubular aguda, en ratas, perros y gatos. La acidosis potencializa el daño renal, lo mismo la deficiencia de sodio que potencializa la insuficiencia renal aguda por permitir altos niveles de droga en la extensión de los túbulos renales corticales. La combinación de anestésicos motoxiflorano y gentamicina produce incremento de la nefrotoxicidad en las ratas (6).

La prevalencia de nefrotoxicidad por gentamicina en el hombre es baja, de 2 a 10o/o (6,21,75,107) sin embargo otro reporte le da un 8 a 37o/o de nefrotoxicidad y un 2 a 10o/o de ototoxicidad (68). Hay reportes de hipocalcemia, hipomagnesemia y alcalosis inducida por gentamicina pero los mecanismos no son claros (6,92). Han sido reportados insuficiencia renal por gentamicina especialmente en asociación con otras drogas sobre todo cefalotina (6, 21, 75,92, 93, 107, 108) de los cuales se ha reportado necrosis tubular aguda y nefritis intersticial aguda (21,75,93) y se ha reportado 20o/o de prevalencia de daño renal en pacientes con terapia de cefalotina-gentamicina contra 3.4o/o cuando se administra carbenicilina — gentamicina (6). La asociación de nefrotoxicidad se ha visto también con la asociación de gentamicina — tetraciclina (93).

La toxicidad de gentamicina es manifestada por proteinuria, cilindria, que aparece entre el 3o. y 18o. días de tratamiento (75), disminución de la depuración de creatinina con aumento del nitrógeno de urea y creatinina séricos (6), enzimuria lisosomal y B2 microglobulinemia, glucosuria (92), hematuria microscópica (32).

La insuficiencia renal puede ser oligúrica o no oligúrica pero su presentación más frecuentemente es la forma no oligúrica. En

general, los cambios son reversibles después de que la droga ha sido descontinuada (6,75) pero las complicaciones pueden requerir diálisis y algunas veces conducir a la muerte potencialmente por complicaciones propias de la insuficiencia renal aguda (6).

La dosis recomendada de 1.5 Mg/Kg c/8 horas deberá ser reducida o el intervalo entre las dosis deberá prolongarse en presencia de disfunción renal. También se deberá vigilar a los pacientes quienes con insuficiencia renal reciben gentamicina y/o carbenicilina o ticarcilina, por la posibilidad de inactivación de la gentamicina y deberán en todos los casos, idealmente, monitorizar los niveles séricos por estudios microbiológicos o por inmunoensayo a los enfermos (6).

CEFALOSPORINAS

La nefrotoxicidad secundaria al uso de cefalosporinas ha sido mencionada en varios reportes (6, 9, 21, 23, 32, 41, 62, 75, 78, 82, 92, 93, 107).

Muchos estudios tienen documentada la seria e igual nefrotoxicidad de la cefaloridina en pacientes con riñones previamente normales quienes recibieron dosis de más de seis gramos al día o en pacientes con función renal disminuida después de recibir pequeñas dosis (78). A pesar de ser poco utilizada por su nefrotoxicidad comprobada (32,75,82,93) y claramente relacionada con la dosis utilizada considerando la dosis de cuatro gramos al día como límite tolerable en pacientes adultos con función renal normal, se utiliza como profiláctico en la realización de procedimientos quirúrgicos seleccionados y ha sido estudiada extensamente como modelo de nefrotoxicidad por cefalosporinas. Es mucho menos ligada a proteínas que la cefalotina lo que hace que las concentraciones en el plasma sean más altas (6,108).

Alrededor del 85o/o es excretada sin cambios en la orina principalmente por filtración glomerular. La vida media de la cefaloridina en pacientes con función renal normal es de 1 a 1.5 horas e incrementa a 20 horas cuando el aclaramiento de creatinina es reducido (6). El metabolito activo es desconocido. La cefaloridina contiene cinco anillos tiopénicos, esto ha sido sugerido como el agente tóxico (78). Los tiopenes producen necrosis renal y hepática en animales por activación metabólica (78,107). Como no se transporta fácilmente en las células lumbinales de la membrana y altas concentraciones se acumulan en la región cortical resultando en necrosis tubular proximal y un infiltrado de células alrededor, con glomérulo y vasos normales. Técnicas autoradiográficas tienen confirmado la localización de la cefaloridina en las células del túbulo proximal y el microscopio electrónico ha demostrado alteraciones dentro de horas después de la administración de la droga. El probenecid disminuye la nefrotoxicidad de la droga al bloquear la acumulación cortical de cefaloridina. Los diuréticos de asa incrementan el daño tubular causado por cefaloridina en modelos animales. El probenecid no

disminuye la nefrotoxicidad de la cefaloridina en el hombre (6). La patogenia exacta de las lesiones del túbulo proximal sin embargo permanecen especulativas.

Con la nefrotoxicidad hay cilindros granulosos y hialinos en el sedimento urinario y proteinuria mientras la gravedad específica de la orina es fijada sobre 1.010 (6). El curso clínico es de una insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis tubular aguda. Las biopsias y autopsias han revelado necrosis tubular, con edema intersticial y un infiltrado variable con células mononucleares.

Desde su introducción la cefalotina sódica ha ganado aceptación como antimicrobiano para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram positivas (23). En las descripciones de literatura se hace referencia al efecto nefrotóxico de la cefalotina, se describe desde aparición de proteinuria hasta insuficiencia renal aguda coincidiendo generalmente con la administración de dosis elevadas (5 veces la dosis terapéutica) y durante períodos de tiempo prolongado (1,93). La excreción de cefalotina es principalmente por mecanismos tubulares (6), aunque se ha aceptado también por filtración glomerular y excreción tubular (75). De 70 a 80o/o es excretada sin cambios en la orina mientras una parte es transformada en el cuerpo metabólico poco activo Desacetil (6). La vida media es de 1/2 a 1 hora en pacientes con función renal normal incrementándose a más de tres horas en pacientes con insuficiencia renal (6). La cefalotina produce, según se ha reportado, aparición de insuficiencia renal aguda oligúrica y no oligúrica (6,9,41,82,108) consistente en necrosis tubular aguda con hematuria microscópica, piuria y cilindruria, rash cutáneo y eosinofilia, elevación del nitrógeno de urea y creatinina sanguíneos. Se sabe además que los pacientes que han tenido antecedentes de alergias previas por otros compuestos, por ejemplo nefritis intersticial aguda inducida por metilicina o nafcilina puede ser exacerbada por la administración de cefalotina (6,41). Se han obtenido varios reportes en los que se menciona que la cefalotina combinada con gentamicina particularmente, se potencian para causar nefrotoxicidad. La insuficiencia renal oligúrica es generalmente asociada con altas dosis de terapia de cefalotina (más de 6

gramos en 24 horas) (6) con hallazgos histológicos de necrosis tubular aguda, edema intersticial y un infiltrado mononuclear variable con vasos y glomérulo normal. Esto además se ha notado en las combinaciones de cefalotina con kanamicina, colistatina, tobramicina, estreptomycin (6,108), existiendo además factores predisponentes como infecciones severas y deshidratación, acidosis, adición de drogas nefrotóxicas, pacientes de edad avanzada y disminución de la función renal.

Al presente, deberá administrarse cautelosamente la cefalotina a pacientes con fallo de la función renal y en quienes reciben otros agentes potencialmente nefrotóxicos o alguna de las condiciones anteriormente mencionadas.

Ha habido poca información sobre nefrotoxicidad de las otras cefalosporinas. La cefazolina es considerada menos nefrotóxica que la cefaloridina y ha sido asociada con coagulopatía en una paciente urémica (92), aunque otros estudios en animales han demostrado necrosis focal del túbulo proximal, no así en el hombre (6). La cefalexina ha sido implicada como causa de insuficiencia renal no oligúrica (92). Cefacetril, cefradina, cefaloglicina, cefapirina han sido reportadas como libres de nefrotoxicidad en el hombre (6,107,108). No hay estudios a nuestro alcance para comprobar nefrotoxicidad de las cefalosporinas de tercera generación.

PENICILINAS

De las penicilinas se considera son relativamente poco nefrotóxicas, sin embargo, con el apareamiento de las penicilinas semisintéticas se ha incrementado el uso de éstas y se ha documentado reacciones principalmente por nefrotoxicidad directa por nefritis intersticial aguda y bastante documentada por metilicina particularmente (2,6,108).

La penicilina es excretada por el riñón en un 90o/o por secreción tubular. Las penicilinas semisintéticas también son excretadas por secreción tubular. Una excepción es la nafcilina la cual es excretada vía el tracto biliar como por el riñón. Las

penicilinas pueden producir desórdenes electrolíticos por el cation sodio o potasio de las sales de penicilina administradas, aunque esta propiedad se le ha atribuido al uso de potasio en las sales de penicilina, un paro cardíaco por una inyección rápida de 20 millones de unidades de penicilina G potásica (6).

Se han propuesto tres patrones de nefrotoxicidad inducida por penicilina (6):

- a— La primera incluye un espectro de lesiones de angitis y glomerulonefritis. El examen de orina muestra proteinuria, piuria, hematuria y cilindros. Varios pacientes han tenido lesiones cutáneas purpúricas, dolor abdominal, hemorragia y artralgia compatible con púrpura de Henoch-Schönlein. La biopsia ha revelado periarteritis nodosa, una glomerulonefritis aguda focal o una angitis de hipersensibilidad (6,92).
- b— Un segundo patrón es la insuficiencia renal aguda con anuria completa a continuación de una sola dosis de penicilina. La evidencia de nefrotoxicidad a la penicilina depende de la relación temporal entre la administración de la droga y la insuficiencia renal.
- c— El tercer patrón de daño renal atribuido a la terapia penicilínica es la nefritis intersticial aguda, que ha sido descrita más en relación con las penicilinas semisintéticas, particularmente metilicina (2,6,32,92,108). Los pacientes se menciona, han recibido grandes dosis de penicilina por largo tiempo. Comúnmente se acompaña o antecede de fiebre, eosinofilia y rash cutáneo. El examen de orina revela células blancas, cilindros y proteinuria con micro y macro hematuria como hallazgos corrientes. Con la discontinuación de la terapia, la mayoría de pacientes recobra la función renal. La biopsia renal y especímenes de pacientes a los que se les ha realizado autopsia revelan reparación, daño de las células tubulares con edema intersticial y acumulación de linfocitos, monocitos, eosinófilos y células plasmáticas. Los glomérulos son normales. La evidencia de hipersensibilidad para esta forma de nefropatía radica en la existencia de cambios cutáneos, eosinofilia y pequeño número de personas

afectadas.

BALDWIN (6,108) demostró anticuerpos séricos de las clases IgG e IgM específicos para el antígeno benzyl peniciloil con nefritis intersticial inducida por metilicina y notaron la presencia del hapteno dimetil oxypeniciloil e IgG a lo largo de la basal de la membrana glomerular y la basal de la membrana tubular. La ausencia de complemento y del infiltrado mononuclear sugiere un mecanismo de hipersensibilidad tardío.

La nefritis intersticial aguda ha sido reportada también con el uso de nafcilina, oxacilina, carbenicilina (6,92,108), y ampicilina (6,92,100,108). La toxicidad puede ser severa y el tratamiento con esteroides, aunque no es considerado de ayuda por unos, sí lo es por otros (6,92,108).

No se conoce reacciones nefrotóxicas por un nuevo derivado betalactámico, la adminocilina (97).

LAS TETRACICLINAS

Las tetraciclinas no tienen efecto nefrotóxico directo a condición de que se asocien a condiciones especiales como por ejemplo, personas en las que no se sospeche insuficiencia renal crónica y reciba dosis normales de tetraciclina y esta nefrotoxicidad irreversible, oligúrica algunas veces es secundaria a factores secundarios sistémicos (32,81,92,108); efectos colaterales gastro-intestinales incluyendo diarrea, anorexia, náuseas, vómitos son causa frecuente de depleción salina con progresiva y algunas veces rápido empeoramiento de la insuficiencia renal (32). En adición, el efecto antianabólico de las tetraciclinas inhibe la incorporación de los aminoácidos a las proteínas y causa aumento en la concentración del nitrógeno de urea en sangre, un balance nitrogenado negativo (6,93), esta alteración puede ser reversible al suspender el antibiótico (6,108), incremento en la excreción de sodio (inexplicado) (32,81). El resultado final es una severa y algunas veces fatal uremia (6,108). La vida media del hidrocloreto de tetraciclina es de seis a ocho horas en pacientes con función renal normal. En pacientes con función renal deteriorada la vida media de la tetraciclina, oxitetraciclina y

dimetilclortetraciclina puede ser de 72 a 100 horas (6).

La tetraciclina y oxitetraciclina dependen considerablemente de su eliminación por excreción renal (32) y el uso conjunto de diuréticos potencia su nefrotoxicidad (6,32,81,92). Contrario a lo que afirman APPEL y NEU (6), LYNN y RUDSILL (81) reportan un caso de empeoramiento de insuficiencia renal crónica estable con el uso de doxyciclina y que fue reversible al omitir esta droga. Con ello se une a la nefrotoxicidad reportada por los congéneres tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina (81). Otros tres efectos nefrotóxicos han sido reportados aunque raramente:

- 1— Un síndrome de Fanconi. El desorden tubular proximal es atribuido a la degradación de productos de tetraciclina (en particular anhidro-4-epitetraciclina). La inestabilidad de éstas preparaciones por almacenamiento prolongado e inapropiado ha sido a causa de los excipientes usados: Ácido Cítrico. El problema ha sido solucionado sustituyendo al ácido cítrico por lactosa (6,32,92,93,108).
- 2— Insuficiencia renal aguda también ha ocurrido en asociación con insuficiencia hepática generalmente embarazadas y pacientes post parto quienes han recibido grandes dosis de tetraciclina IV (93,93,108).
- 3— Finalmente se describe un fallo selectivo de la capacidad renal de concentración que se ha descrito después de tratamiento con dimetilclortetraciclina, éste efecto ha sido usado en el manejo de pacientes con el síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (6,32,92,108), o sea una diabetes insípida nefrogénica causada por la dimetilclortetraciclina, resistente a la vasopresina.

VANCOMICINA

La nefrotoxicidad por vancomicina en el humano es baja (108). Es excretada principalmente por el riñón con tanto como el 80o/o de la dosis que se recobra en la orina de 24 horas. Su vida media es de seis horas. En pacientes con función renal

deteriorada se pueden acumular altos niveles séricos de la droga que no es removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal (6). Puede producir deficiencia en la tasa de filtración glomerular asociada con proteinuria y excreción de cilindros en la orina (32), hematuria y retención nitrogenada. Se ha cuestionado además, la nefrotoxicidad de la vancomicina va relacionada con las impurezas de las preparaciones comerciales (6,108). Sin embargo siempre hay que tener en cuenta la ototoxicidad y la nefrotoxicidad potencial al administrarla a pacientes con insuficiencia renal por el peligro de acumulación (6).

POLIMIXINAS

La colistina (polimixina E) y la polimixina B son potencialmente nefrotóxicos y pueden producir una falla en la filtración glomerular asociada con proteinuria y un incremento en la excreción de cilindros en la orina (32). La toxicidad depende tanto de la calidad de la función renal como la dosis. Se ha observado además como efectos nefrotóxicos, presencia de elementos celulares en la orina, retención de cuerpos nitrogenados, aumento de la creatinina plasmática y elevación del nitrógeno de urea en sangre (6).

Son excretados predominantemente en la orina más lentamente que sus sulfometil derivados y después de un tiempo de retraso. La vida media es de cinco a diez horas aumentando considerablemente con la insuficiencia renal. La eficacia de la diálisis peritoneal es cuestionada, lo mismo la hemodiálisis (6). En humanos, la nefrotoxicidad por polimixina B es caracterizada por proteinuria, cilindruria y la presencia de elementos celulares en la orina (6, 92). A dosis de 3 mg/kg al día ocurre retención de cuerpos nitrogenados en pacientes con función renal previamente normal. Los cambios pueden ser reversibles al omitir la droga o también la función renal puede permanecer disminuida. Con dosis excesivas se ha reportado insuficiencia renal severa oligúrica (6,92,108), con estudios histológicos que revelan daño tublar proximal y necrosis tubular aguda. Por ello la administración de polimixina deberá ser cuidadosamente vigilada.

SULFONAMIDAS

Recientemente han sido involucradas como agentes nefrotóxicos (108). Hay riesgo considerable de formación de cristales en los túbulos, pelvis y ureter con algunos de los primeros miembros de este grupo (sulfatiazole), algunas veces resultando en nefropatía obstructiva con insuficiencia renal aguda y cristaluria (6,92). Las sulfonamidas son parcialmente reabsorbidas y secretadas, dependiendo de la naturaleza de cada una de ellas. Sulfapiridina, sulfatiazole y sulfatiazina han sido asociadas frecuentemente con este tipo de daño renal (6) y más recientemente con sulfametoxazole en un paciente hipoalbuminémico (17). La acetazolamida (un derivado de sulfonamida) ha causado cristaluria al ser usada para el manejo del glaucoma (32). Los pacientes muestran micro o macrohematuria y cristaluria y cólico renal. Algunas veces oligúricos o anúricos y desarrollan uremia progresiva.

Los pacientes deshidratados y con enfermedad renal preexistente, la administración de sulfonamidas representa un alto riesgo de nefrotoxicidad. Los exámenes patológicos revelan cambios glomerulares mínimos, hinchazón y degeneración de las células epiteliales tubulares, infiltrado leucocitario en el intersticio y cilindros taponando los lúmenes tubulares (6). Reacción alérgica y de hipersensibilidad secundaria a tratamiento con sulfonamidas se ha supuesto inducen lesión renal parecida a nefritis intersticial alérgica (6), un cuadro de periarteritis nodosa combinada con angitis o glomerulonefritis (6,32). El síndrome nefrótico se le ha atribuido a terapia tópica con sulfonamidas (6). La droga induce hemólisis en pacientes con deficiencia de G-6-PD que puede resultar en hemoglobinuria e insuficiencia renal aguda (6), y se ha reportado ocasionalmente como responsable de activación de lupus eritematoso sistémico (32).

Se ha reportado que el sulfisoxazol y el sulfametoxazol son de baja nefrotoxicidad (6). La unión de sulfametoxazol con trimetoprim han demostrado, sin embargo elevación de la azotemia con esta combinación y es reversible al suprimir la droga, algunas veces con insuficiencia renal aguda (6,17).

ANFOTERICINA B

Anfotericina B es un agente poliénico antifungoso y con nefrotoxicidad comprobada (25o/o de los casos tratados) (6,108).

La anfotericina B es lentamente excretada y tiene una vida media de alrededor de 24 horas. Está ligada en más del 90o/o a proteínas y no es dializable (6). La toxicidad incluye hipokalemia sintomática secundaria a pérdidas renales, hipomagnesemia y acidosis tubular distal con disminución del flujo sanguíneo renal y tasa de filtración, disminución de la capacidad de concentración, nefrocalcinosis (6,32,80,92,108), con dosis mayores de cinco gramos (80,108).

Los cambios urinarios observados son hematuria, piuria, células tubulares y cilindros con pequeña proteinuria (6). Los cambios fisiológicos en vasos y glomérulos son inespecíficos. Los mayores cambios son de necrosis tubular, degeneración y necrosis especialmente de la porción contorneada del túbulo, así como depósitos de calcio dentro de los túbulos e intersticio (6,92,108). En modelos animales se sugiere que el manitol o alkaloterapia puede aminorar la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B pero no se ha comprobado completamente en el hombre (6). Sin embargo, OLIVERO y LOZANO (81) reportan el caso de cuatro pacientes con injerto renal a los que se les administró anfotericina B y manitol habiendo mantenido los pacientes una función renal estable. Se reporta además que el uso de bicarbonato también aminora la nefrotoxicidad de la anfotericina B (81).

De la fluocitocina y clotrimazole no se ha recabado aún suficiente información.

COMPUESTOS ANTITUBERCULOSOS

ISONIAZIDA, ETAMBUTOL, ACIDO PARAAMINOSALICILICO, VIOMICINA, CAPREOMICINA, PIRAZINAMIDA, RIFAMPICINA.

Los agentes antituberculosos, isoniazida, etambutol y ácido paraaminosalicílico son relativamente libres de nefrotoxicidad (6).

Insuficiencia renal aguda ha sido reportada en pacientes quienes han tomado rifampicina intermitentemente (108), o reintroducción de la terapia con esta droga (6,28); el mecanismo visto en varios casos es de necrosis tubular aguda (6,32) con vasculatura y glomérulo normal (6,28) y evidencia de depósitos de inmunocomplejo con hallazgos de anticuerpos a rifampicina (6,28,32), lo cual solamente había sido sugerido (6) y se postula una reacción de hipersensibilidad algunas veces combinada con nefritis intersticial aguda (32), elevación de la creatinina y nitrógeno de urea sanguíneos. La recuperación completa es la regla (28). Del etambutol se describen dos casos (29) en pacientes a los que se les administró etambutol a dosis normales con apareamiento a largo plazo de nefrotoxicidad la cual cursó con elevación de la creatinina y nitrógeno de urea sanguíneos, disminución de la depuración de creatinina, con un examen de orina demostrando proteinuria, glucosuria con cilindros granulares. Esto se acompañó de los hallazgos histológicos compatibles con nefritis intersticial y necrosis tubular aguda.

La viomicina y capreomicina han sido asociadas con nefrotoxicidad. La viomicina puede producir proteinuria, cilindruria y hematuria, pudiendo en algunas ocasiones desarrollar retención de cuerpos nitrogenados e insuficiencia renal. La capreomicina puede producir proteinuria, cilindruria y retención de nitrógeno reversible. De la pirazinamida no se conocen reacciones nefrotóxicas.

La bacitracina es nefrotóxica y como resultado de daño tubular renal con fallo en la tasa de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal junto con proteinuria, elevación de excreción de cilindros y raramente hematuria (32).

Recientemente se reportó un caso de nefrotoxicidad por eritromicina. Anteriormente se tenía a la eritromicina como atóxica para el riñón (91).

NEFROTOXICIDAD POR MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLOGICOS

Desde que se inició la utilización de los materiales yodados

en medicina, se han observado reacciones indeseables, de leves a severas. Dentro de las primeras tenemos cefalea, náusea, vómitos, prurito, urticaria, palpitaciones y dentro de las severas tenemos síndromes hemorrágicos, insuficiencia renal aguda e insuficiencia pulmonar aguda, choque anafiláctico (108). La insuficiencia renal aguda secundaria a la administración de medios de contraste radiológicos es ahora considerada rara en ausencia de factores predisponentes tales como Mieloma Múltiple o por Diabetes Mellitus (24,67,92).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SECUNDARIA A INFUSION DE MEDIOS DE CONTRASTE MECANISMOS PATOFISIOLOGICOS PROPUESTOS Y FACTORES DE RIESGO:

1— Disminución de la perfusión renal:

- a— Deshidratación.
- b— Estados de bajo gasto cardíaco.
- c— Hipotensión e hipertensión.
- d— Enfermedad vascular severa.
- e— Trauma del cateter.
- f— Disminución del flujo sanguíneo renal y tasa de filtración glomerular:

- Vasoconstricción del lecho vascular renal.
- Crenación de eritrocitos e incremento de la viscosidad sanguínea.

- 2— Mieloma múltiple.
- 3— Diabetes Mellitus.
- 4— Enfermedad renal preexistente.
- 5— Precipitación de proteínas de TAMM-HORSFALL.
- 6— Hiperuricemia e incremento de la acidez de la orina.
- 7— Uso concomitante de drogas nefrotóxicas.
- 8— Reacciones de hipersensibilidad a los materiales de contraste.
- 9— Complejos inmunes circulantes.
- 10— Edad Avanzada.
- 11— Estudios múltiples con medio de contraste con tiempo inadecuado entre uno y otro estudio.

(24) Modificado de: Carvallo, Rakonwky, Acute Renal Failure following infusion pielography. Am J Med. 65(1):38-45 Jul 1978.

Varios agentes han sido implicados incluyendo bunamyodil sódico, ácido iopanoico, iodipamida de metilglucamine (92), diatrizoato de Meglumine (Renografin^R) (24) y se ha notado después de estudios pielográficos, angiográficos, colescistografía oral, cateterización y angiografía cardíaca, nefrogramas, estudios tomográficos con medio de contraste. La mejor evidencia de reacción nefrotóxica a estos agentes radica en los experimentos de FINK (67) en animales, quien encontró evidencia de degeneración de los túbulos renales y tumefacción celular. Se postula que la incidencia de este problema secundario a pielografía IV es baja según ha sido reportado de estudios previos (por ejemplo, en la división de Nefrología de la Universidad de Georgetown, Medical Center, Washington DC, sobre 30 pacientes con insuficiencia renal aguda vistos al año, solamente dos tienen insuficiencia renal aguda inducida por infusión pielográfica goteada) (24).

La patogénesis de esta forma de insuficiencia renal no es bien entendida. Todos los medios urográficos y angiográficos modernos son excretados casi exclusivamente por filtración glomerular. Las concentraciones que prevalecen entonces en el túbulo renal van sobre 100 veces las concentraciones en el plasma. Estos medios de contraste son frecuentemente inyectados directamente en la arteria renal exponiendo el tejido renal a concentraciones extremadamente altas a sustancias que como los medios de contraste son altamente hipertónicos. (24)

Se postula que esta hipertonicidad de los medios de contraste algunas veces hasta 10 veces la osmolaridad sanguínea (108) juega un papel importante en la patogénesis de la lesión renal. Estudios recientes (15,66) mencionan que los medios de contraste actúan como un soluto causando deshidratación celular y expansión del fluido extracelular, lo cual con la carga osmolar conduce a una profusa diuresis (33,66), esto por sí solo puede agravar al paciente quien ya está deshidratado debido a la preparación previa a los estudios a los que se someterá, los que

constan de enemas, limitación de ingesta de líquidos, administración de catárticos (32, 67, 108) aunque se ha reportado el caso de un paciente con coagulación intravascular por hemólisis en el que sospechó podían haber causado lesión endotelial y eritrocítica en la circulación renal (108). En estudios anteriores mencionan que los medios de contraste reducen el flujo sanguíneo renal directamente (24) demostrado como un aumento de la agregación eritrocítica y plaquetaria. En los pacientes con mieloma múltiple se cree es secundario a la precipitación de la proteína de BENCE-JONES en los túbulos renales lo cual conduce a obstrucción (24,67).

En pacientes con diabetes mellitus y enfermedad vascular severa, la reducción del flujo sanguíneo renal y la deshidratación resultan en precipitación del medio de contraste con mucoproteínas urinarias en los túbulos (24,67) lo cual puede condicionar obstrucción intrarrenal aguda. La enfermedad renal preexistente claramente predispone a nefrotoxicidad por materiales de contraste: (24)

- 1- Para urografía, las grandes dosis de material radiográfico iodinado son inyectadas IV en pacientes que algunas veces tienen afectados ambos riñones.
- 2- La reserva funcional de ambos riñones está disminuida, haciendo al riñón más fácilmente susceptible.
- 3- La vida media en el plasma del material de contraste se prolonga en insuficiencia renal avanzada.

Se ha sugerido además, que los medios de contraste pueden causar precipitación de la proteína de TAMM-HORSFALL en el lumen tubular, resultando en obstrucción intrarrenal (24,92).

El efecto uricosúrico de los agentes de contraste puede ser responsable de la producción de insuficiencia renal aguda y los estudios (24,67) muestran uratos en la orina. Sin embargo, se ha encontrado variedad de cristales en los túbulos renales (67, 92), lo que apoyaría la tesis de que el efecto uricosúrico de los materiales de contraste pueden hacer que los uratos formen cristales intrarrenales. El uso concomitante de los medios de contraste con otros medicamentos nefrotóxicos se ha relacionado con un

incremento en la nefrotoxicidad según se ha observado con aminoglucósidos y cefalosporinas. Anticuerpos contra iotamalato de sodio se encontraron en el suero de un paciente descrito por KLEINKNECHT (24), y en esto se basó la hipótesis de que los complejos inmunes pueden liberar mediadores vasoactivos que pueden conducir a isquemia cortical y anuria (24).

En un trabajo reciente, D'ELIA (35), encontró prospectivamente una incidencia del 20% de pacientes con daño renal agudo subclínico con función renal normal previa después de angiografía. Pacientes con disfunción renal en el rango de un nitrógeno de urea en sangre mínimo de 50 mg/dl tuvieron aproximadamente una incidencia de daño renal subclínico del 30% después de la angiografía (35).

Entre los hallazgos del examen de orina encontró glóbulos rojos, glóbulos blancos, células tubulares epiteliales, cilinduria hialina y granular, epitelio escamoso o transicional, uratos amorfos, cristales variados (25,35,67). Se ha asociado además, que un nefrograma persistente 24 horas después de la angiografía es un detector sensitivo de un aumento de la creatinina sérica aunque menos específico que la determinación de la creatinina sérica (35,66,92).

El cuadro clínico es el de una insuficiencia renal aguda que algunas veces necesita de medidas auxiliares para establecer un buen pronóstico, con regresión que puede variar de 5 a 41 días (24). Los hallazgos histológicos detectan necrosis tubular aguda (67) y degeneración tubular (92), proximal y distal, inflamación intersticial y edema (24,92). Para reducir el daño renal producido por medios de contraste se recomienda una hidratación previa a la realización de los estudios y administración de manitol IV (24,66,67,70), aunque este efecto puede ser contraproducente, por ejemplo, porque a la disminución de la concentración del medio de contraste limita la calidad del pielograma (24). Se debe guardar los cuidados necesarios con los pacientes que tienen uno o varios de los factores de riesgo mencionados.

NEFROTOXICIDAD POR CIMETIDINA

Recientes reportes han atribuido propiedades nefrotóxicas a la cimetidina (84,92,92,101). Pequeños incrementos en la creatinina sérica han sido atribuidos a disminución de secreción tubular de creatinina la cual compite con la droga por una vía común de mecanismo secretorio (84,101).

El cuadro clínico de presentación es de una insuficiencia renal aguda que se instala de 13 días a 6 semanas de iniciada la administración con elevación del nitrógeno de urea y creatinina séricos, hallazgos de sedimento urinario compatibles con nefritis intersticial aguda: (70,93) piuria estéril y proteinuria mínima. También se ha reportado cilinduria leucocitaria, habiéndose reportado con estudios de biopsia renal, nefritis intersticial aguda (83,93,96). Esta relación se ve reforzada por el hecho que al omitir el medicamento el cuadro remitió lo que indica una estrecha relación entre insuficiencia renal y nefrotoxicidad. En tres reportes anteriores (84,92,96) se observa además que al restituir la terapia con cimetidina a estos pacientes se presentó un cuadro similar. En los estudios de inmunofluorescencia de las biopsias renales no se observó inmunoglobulinas, fibrina ni complemento y ausencia de depósitos densos al microscopio electrónico, lo que sugiere una reacción no mediada por anticuerpos ya que puede ser debida a hipersensibilidad retardada (93,84).

Se ha observado que la nefritis intersticial reportada es aproximadamente en 0.1 casos por 100,000 pacientes tratados con cimetidina (93), por lo que en base a los hallazgos de los reportes mencionados se puede sugerir que hay probabilidad de que un paciente curse con nefritis intersticial aguda cuando desarrolle azotemia inexplicable al tomar esta droga.

NEFROTOXICIDAD DEL CAPTOPRIL

Se ha demostrado que el inhibidor de la enzima convertasa, captopril es de gran valor en la hipertensión severa pero se le ha asociado a insuficiencia renal aguda en varios reportes (46,58,60,71). No se conoce exactamente el mecanismo por el

cual se desarrolla la insuficiencia renal aguda. Se han enunciado una variedad de mecanismos sobre la insuficiencia renal inducida por captopril (60):

- 1- Nefrotoxicidad directa.
- 2- Hipersensibilidad.
- 3- Isquemia renal secundaria a rápida reducción de la presión arterial sistémica.

Sin embargo, en un reporte (58) se encontró en una biopsia renal un cuadro compatible con nefritis intersticial aguda, coincidiendo los demás reportes (46,60,71) con los hallazgos de laboratorio séricos y urinarios con una nefritis intersticial aguda. Dichos cambios cedieron al omitir la administración del captopril. Se reportó además que la proteinuria ocurre en 1.2o/o de estos pacientes (46). La insuficiencia renal inducida por captopril reportada en la literatura ha ocurrido en pacientes con enfermedad renovascular.

AGENTES QUIMIOTERAPICOS

La ciclofosfamida es nefrotóxica pero no directamente. Se han reportado complicaciones de la quimioterapia en ciclofosfamida, carcinoma de vejiga, cistitis, fibrosis y hemorragia severa, lo cual ha conducido a obstrucción bilateral de los uréteres, o a necrosis papilar renal (92).

La terapia con metrotexato y leucovirin es altamente dependiente sobre la tasa de filtración glomerular y Ph urinario (92) ya que el metrotexato es eliminado principalmente por los riñones hasta un 90o/o (3). La acidificación de la orina favorece la precipitación de la droga con bloqueo tubular y exposición prolongada a niveles séricos altos. Si la toxicidad renal se desarrolla, hay datos que apoyan la ineffectividad de la diálisis peritoneal para removerlo (3,92).

Las nitrosureas administradas para quimioterapia de tumores sólidos han causado nefritis intersticial e insuficiencia renal crónica (92). La doxorubicina fue implicada en el desarrollo de insuficiencia renal con proteinuria copiosa, fibrosis intersticial

severa y atrofia tubular con proliferación glomerular moderada y ocasionalmente formación de medias lunas sin evidencia de nefritis intersticial aguda (18,92).

La mitomicina se tiene un reporte de un paciente que desarrolló anemia hemolítica en el cual una biopsia renal dio evidencia de necrosis focal en dos glomerulos de 18, con trombos y fibrosis en los lúmenes capilares, los otros glomerulos mostraron cambios compatibles con isquemia, con moderada cantidad de fibrosis intersticial e infiltrado mononuclear intersticial. Se estima que la mitomicina causa disfunción renal en un 10o/o de los pacientes a los que se les administra (53).

El ciclosporin A, un potente inmunosupresor el cual muestra propiedades de prevenir el rechazo de injertos de riñón, páncreas, médula ósea y corazón, con un efecto colateral potencial como lo es su nefrotoxicidad (53,59,98) revelado como elevación pasajera del nitrógeno de urea y creatinina séricas, trombosis glomerular y daño tubular severo que clínicamente se reveló como insuficiencia renal (98).

AGENTES ANESTESICOS

El metoxifluorano ha sido implicado como causa de insuficiencia renal postoperatoria (56,92). Los pacientes son frecuentemente poliúricos resistentes a la vasopresina (32,56), cursando con deshidratación y azotemia. La insuficiencia en algún grado es relacionada a la dosis y en la mayoría de los casos de pronta recuperación aunque en algunos casos irreversible (56,92). En un estudio prospectivo se reportó que cristales de oxalato aparecieron en la orina del 90o/o de pacientes que recibieron metoxifluorano y estos cristales fueron vistos en 43o/o de pacientes que recibieron halotano, lo cual demuestra que los hidrocarbonados volátiles pueden causar daño renal por un mecanismo todavía no explicado (92).

Uno de los metabolitos del metoxifluorano, que es un ion fluoruro (32,92), que puede ser el responsable de la nefrotoxicidad ocasional asociada con daño tubular distal o insuficiencia renal aguda caracterizada clínicamente por su curso

no oligúrico. Histopatológicamente hay nefritis intersticial (32), con depósitos densos de cristales de oxalato de calcio (32,92).

DEXTRAN DE BAJO PESO MOLECULAR

El dextrán de bajo peso molecular, aunque no es considerado altamente nefrotóxico (32) puede precipitar una insuficiencia renal aguda en ciertas condiciones (44) y ha conducido a disminución en el uso de esta sustancia (92). Se reporta por FEEST (44) en siete pacientes que desarrollaron trastornos renales de tipo insuficiencia renal aguda seguido a la administración de dextrán. Estos pacientes tenían todos trastornos isquémicos (44). El daño renal es más fácil de instalarse cuando la perfusión renal está reducida (32,44), debido a que el dextrán de bajo peso molecular fácilmente filtra por el glomérulo y ello hace posible que se acumule en la célula del túbulo proximal dando la apariencia de células tumefactas y vacuoladas por dextrán que se ha sido referido como nefropatía osmótica (32,44). El mantenimiento de la diuresis con fluidos y diuréticos puede proteger al riñón. Se dictan algunas normas para la administración de dextrán (44):

- 1— No administrar más de un litro al día.
- 2— No administrarlo si la excreta urinaria es menor de 1,500 cc en 24 horas.
- 3— Omitirlo si la gravedad específica de la orina se eleva sobre 1.045.
- 4— No administrarlo si el nitrógeno de urea en sangre está por encima de 10 ml. (60 mg/100 ml).

LITIO

Los pacientes que han recibido litio han presentado una diabetes insípida nefrogénica (12,30,92) asociada a una acidosis tubular parcial (92). Hay datos además que consideran que puede causar insuficiencia renal después de uso prolongado, sin embargo hay dos estudios (12,30) a largo plazo que demuestran una baja incidencia de poliuria, de 1 a 50/o sobre un período de 12 años de uso ininterrumpido.

ACYCLOVIR

Con el aparecimiento de los antivirales, se obtuvo reportes de nefrotoxicidad por el acyclovir en el curso de tratamientos de encefalitis herpética manifestada como incremento en los valores sanguíneos de creatinina y nitrógeno de urea en sangre que es reversible al omitir la droga, desconociéndose el mecanismo nefrotóxico (26,54,85).

MEDIDAS PREVENTIVAS

Los agentes diagnósticos y terapéuticos poseen riesgos de nefrotoxicidad real. Para reducir los riesgos de que los pacientes desarrollen uno u otro cuadro de nefrotoxicidad se deberá considerar lo siguiente (92):

- 1— Considerar la nefrotoxicidad potencial cuando se suministra un agente diagnóstico o terapéutico.
- 2— Hidratar adecuadamente al paciente si la circunstancia lo permite ya que la hipovolemia potencializa la nefrotoxicidad.
- 3— Usar las dosis efectivas más bajas cuando las condiciones clínicas lo requieran.
- 4— Cuando sea posible, monitorizar los niveles del agente usado y de nitrógeno de urea y creatinina séricos a intervalos adecuados.
- 5— Evitar el uso de agentes tóxicos en pruebas terapéuticas o diagnósticas no específicas.
- 6— Recordar que la presentación de la nefropatía tóxica es frecuentemente no oligúrica.
- 7— Evitar el uso simultáneo de sustancias nefrotóxicas siempre que sea posible (por ejemplo, diuréticos y medios de contraste radiológicos), y cuando ambos sean clínicamente requeridos, complementar la vigilancia apropiada.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este estudio se contó con una muestra de 50 pacientes que fueron internados en los diferentes servicios del Hospital Roosevelt y que fueron referidos a la Unidad de Nefrología de dicho hospital por sospecha de Insuficiencia Renal Aguda de diferentes etiologías entre las que se contó Nefrotoxicidad por Medicamentos.

El período evaluado estuvo comprendido del mes de marzo de 1984 al mes de agosto de 1984, de acuerdo al protocolo de estudio y tratamiento establecido por la Unidad de Nefrología de dicho hospital el que se adjunta, con lo que se le dio a este trabajo el carácter de prospectivo.

Entre las causas de Insuficiencia Renal Aguda se tomó particular importancia a la toxicidad medicamentosa para determinar el porcentaje de casos de insuficiencia renal aguda y nefrotoxicidad y establecer una correlación entre ambas.

Se tomó en cuenta la edad, sexo, alergias, infecciones urinarias, insuficiencia renal crónica y la patología renal que pudiera contribuir a la presentación de nefrotoxicidad.

Además se tomaron en cuenta otras enfermedades previas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias crónicas, antecedentes de ingestión de analgésicos, medicamentos prescritos por facultativos tomando especial atención a aquellos que son nefrotóxicos así como el tiempo de ingestión.

Se anotaron los datos del examen físico de ingreso que sirvieron como base para evaluar los cambios que presentó el paciente ante un cuadro de nefrotoxicidad.

Se evaluaron los valores de presión arterial, volúmenes urinarios; presencia de edemas periféricos. A cada paciente se le tomó a su ingreso los siguientes exámenes de rutina: hematología, nitrógeno de urea, creatinina, examen de orina simple, búsqueda de eosinófilos en orina y depuración de

creatinina. Además se anotó el nombre de la droga que desencadenó la nefrotoxicidad: aminoglucósido, penicilina, cefalosporina, medio de contraste radiológico, agente anestésico, etc.

Al haber detectado un deterioro en las pruebas de laboratorio mencionadas, se monitorizaron estos valores a través de los estudios adecuados y se omitió o readecuó la dosis de la droga. Con esta medida, según está descrito en la literatura, estos valores tendieron a la normalización. En los casos en que hubo duda diagnóstica se procedió a realizar una biopsia renal percutánea, previa autorización del paciente.

Se tomaron como auxiliares de diagnóstico los valores de nitrógeno de urea y creatinina plasmáticos de ingreso hasta que éstos evidenciaron tendencia a la normalización. Como valores más importantes se tomaron los de ingreso, los valores previos a la omisión de la droga que fueron los máximos y los tomados como control al declinar los valores de estas pruebas, aplicándose la misma medida a los volúmenes urinarios, depuración de creatinina y exámenes de orina.

El tratamiento se clasificó en médico y dialítico.

El tratamiento médico fue el que se limitó a medidas tales como monitorización de líquidos, dieta hipoprotéica, hipercalórica, supresión o readecuación de la dosis del medicamento, uso de esteroides y diuréticos y atención del evento precipitante.

El tratamiento dialítico fue clasificado como diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Todos los pacientes con los que se realizó este estudio fueron manejados por la Unidad de Nefrología del Hospital Roosevelt, lo que se aplicó también al seguimiento clínico y de laboratorio que se siguió con cada uno de los pacientes.

Los datos obtenidos fueron recopilados en una hora de datos que para el efecto fue elaborada.

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS SEGUN SEXO Y GRUPO ETARIO

EDAD	MUJERES	HOMBRES	NUMERO TOTAL
11 - 20 años	0	1	1
21 - 30 "	3	0	3
31 - 40 "	1	0	1
41 - 50 "	1	0	1
51 - 60 "	0	3	3
61 - 70 "	0	1	1
71 - 80 "	3	3	6
	8	8	16

MOTIVOS DE HOSPITALIZACION DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

QUIRURGICOS

Colelitiasis mas colescistectomía	2
Adenoma prostático mas prostatectomía	2
Fracturas	2
Apendicitis aguda mas apendicectomía	1
Invaginación ileocecal	1
Colocación de marcapaso mas absceso	1
Abcesos	1
Cierre de comunicación interauricular	1
	11 68.75 o/o

MEDICOS

Endocarditis infecciosa	3
Procesos neumónicos	2
	5 31.25 o/o

Total de pacientes que presentaron
nefrotoxicidad por Medicamentos : 16

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS FACTORES PREDISPONENTES

Hipertensión Arterial	4 pacientes
Insuficiencia Cardíaca	5 "
Diabetes Mellitus	2 "

CAMBIOS SUFRIDOS EN VALORES DE VOLUMENES URINARIOS, CREATININA SERICA Y DEPURACION DE CREATININA EN RELACION CON MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y TIEMPO DE ADMINISTRACION

Sexo	Edad	INGRESO		PRIMER CONTROL		SEGUNDO CONTROL		MEDICAMENTO
		V.O.	C.S.	D.C.	V.O.	C.S.	D.C.	
Masculino	78 años	normal	1.5	41	oliguria	8.8	7	Gentamicina por 4 días
Femenino	71 años	normal	1.9	33	oliguria	6.0	10	Gentamicina por 11 días
Femenino	42 años	normal	1.1	80	normal	2.4	37	Sisomicina por 6 días
Femenino	72 años	normal	1.2	51	oliguria	5.7	11	Sisomicina por 6 días
Masculino	73 años	normal	2.4	30	normal	4.2	16	Sisomicina por 7 días
Masculino	53 años	normal	2.0	44	oliguria	7.2	12	Sisomicina por 10 días
Femenino	22 años	normal	1.1	97	oliguria	8.5	12.5	Sisomicina por 10 días más
								Gentamicina por 18 días
Femenino	40 años	normal	1.4	64.2	normal	5.2	17.3	Gentamicina por 6 días más
								Amikacina por 24 días
Masculino	71 años	normal	1.4	50	oliguria	4.0	17.2	Meticilina más
								Gentamicina por 14 días
Masculino	13 años	normal	0.9	141	normal	3.3	38.4	Meticilina por 5 días más
								Sisomicina por 20 días
Masculino	53 años	normal	1.1	79.1	normal	9.5	9.15	Meticilina más
								Gentamicina por 14 días
								más Sisomicina por 18 días
Femenino	25 años	normal	1.6	65	normal	3.0	34.5	Meticilina más
								Gentamicina por 21 días
Masculino	56 años	normal	1.4	60	oliguria	4.2	20	Meticilina más
								Sisomicina por 6 semanas

V.O. = Volumen urinario en 24 horas C.S. = Creatinina Serica mg/dl D.C. = Depuración de Creatinina ml/min

**CAMBIOS SUFRIDOS EN VALORES DE VOLUMENES URINARIOS, CREATININA SÉRICA Y
DEPURACION DE CREATININA EN RELACION CON MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y TIEMPO DE ADMINISTRACION**

Sexo	Edad	INGRESO		PRIMER CONTROL		SEGUNDO CONTROL		MEDICAMENTOS	
		V.O.	C.S.	V.O.	D.C.	V.O.	D.C.	V.O.	D.C.
Femenino	73 años	normal	5.7	normal	11	7.6	5.71	normal	3.3
Masculino	64 años	normal	3.8	normal	20	9.2	8.3	normal	4.7
Femenino	28 años	Oliguria	2.4	poliuria	42	7.8	12.9	normal	1.4

Total : 16 pacientes.

V.O.= Volumen urinario en 24 horas
C.S.= Creatinina Sérica mg/dl
D.C.= Depuración de Creatinina ml/min.

Cefalotina más Sisomicina por 14 días
Cefatoxima por 21 días más Sisomicina por 6 días
Halotano

**NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS
DETERIORO DE FUNCION RENAL RELACIONADA CON TIEMPO
DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO Y DOSIS**

Sexo	Edad	Tiempo de de- terioro de la Función renal. Días.	Medicamento	Dosis
Masculino	78 años	4	Gentamicina por 4 días	80 mg iv c/8 h
Femenino	71 años	11	Gentamicina por 11 días	80 mg iv c/8 h
Femenino	42 años	3	Sisomicina por 6 días	40 mg iv c/8 h
Femenino	72 años	6	Sisomicina por 6 días	60 mg iv c/8 h
Masculino	73 años	7	Sisomicina por 7 días	45 mg iv c/8 h
Masculino	53 años	7	Sisomicina por 10 días	50 mg iv c/8 h
Femenino	22 años	28	Gentamicina por 18 días y Sisomicina por 10 días	80 mg iv c/8 h 75 mg iv c/8 h
Femenino	40 años	30	Gentamicina por 6 días y Amikacina por 24 días	80 mg iv c/8 h 200 mg iv c/8 h
Masculino	71 años	14	Meticilina más Gentamicina por 14 días	1 gm iv c/8 h 80 gm iv c/8 h
Masculino	13 años	20	Meticilina por 5 días y Sisomicina por 20 días	1 gm iv c/8 h 40 mg iv c/8 h
Masculino	53 años	24	Meticilina mas Gentamicina por 14 días y Sisomicina por 18 días	1 gm iv c/6 h 80 mg iv c/8 h 60 mg iv c/8 h
Femenino	25 años	21	Meticilina más Gentamicina por 21 días	1 gm iv c/4 h 80 mg iv c/8 h
Masculino	56 años	6 semanas	Meticilina más Sisomicina por 6 semanas	1 gm iv c/8 h 60 mg iv c/8 h
Femenino	73 años	14	Cefalotina más Sisomicina por 14 días	500 mg po c/6 h 50 mg iv c/8 h
Masculino	64 años	27	Cefotaxima por 21 días y Sisomicina por 6 días	1 gm iv c/6 h 75 mg iv c/8 h
Femenino	28 años	1	Halotano	

Total : 16 pacientes.

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA OMISION DE LA DROGA Y LA TENDENCIA HACIA LA NORMALIDAD DE LAS PRUEBAS DE FUNCION RENAL

Días	No. de pacientes
1 — 5	3
6 — 10	3
11 — 15	2
16 — 20	2
21 — 25	1
26 — 30	0
31 y más	5

Total 16 pacientes.

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

TRATAMIENTO DE 16 PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SECUNDARIA A NEFROTOXICOS

Tratamiento	No. de pacientes
Médico	16
Dialítico	3

Médico	No. de pacientes
Omisión del medicamento	14
Readecuación de la dosis del medicamento	2
Uso de diuréticos	7
Uso de esteroides	1

Dialítico	No. de pacientes
Diálisis peritoneal	1
Hemodiálisis	1
Ambos tipos de diálisis	1

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR NEFROTOXICIDAD ESTUDIO EN 16 PACIENTES

RELACION DEL MEDICAMENTO ADMINISTRADO CON EL DIAGNOSTICO ESTABLECIDO

Medicamento	Insuficiencia Renal Oligúrica	Insuficiencia Renal No Oligúrica	Nefritis Intersticial Aguda	Necrosis Tubular Aguda
Aminoglucósidos	4	4	1	7
Meticilina más Aminoglucósido	2	3	3	2
Cefalosporina más Aminoglucósido	0	2	2	0
Halotano	1	0	1	0

PRESENTACION DE RESULTADOS

En el presente estudio se detectaron 50 casos de Insuficiencia Renal Aguda en el período comprendido entre los meses de marzo a agosto de 1984 en el Hospital Roosevelt, entre los que se encontró 16 casos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) secundaria a Nefrotoxicidad Medicamentosa que representan el 32o/o de las diferentes causas de IRA.

Los 16 casos de Nefrotoxicidad Medicamentosa detectados corresponden a pacientes en los que los nefrotóxicos fueron la causa directa de la IRA, habiéndose descartado del estudio aquellos casos que tuvieran factores condicionantes o precipitantes de Fallo Renal Agudo por ejemplo Hipovolemia, Sepsis, Obstrucción, Rabdomiólisis, Glomerulonefritis, Nefroesclerosis, Pielonefritis, Falla Multiorgánica.

La causa principal de hospitalización de estos pacientes fue por problemas quirúrgicos en 11 casos (68.75o/o) y por problemas médicos en 5 casos (31.25o/o). Dentro de los problemas quirúrgicos sobresalieron Colescistectomía, Prestatectomía y Fracturas. Entre los problemas médicos se documentó Endocarditis Infecciosa y procesos Neumónicos en orden de frecuencia.

Respecto a la incidencia por sexo no se observó diferencia alguna ya que hubo 8 casos de sexo masculino y 8 del sexo femenino.

De la edad se debe mencionar que la incidencia fue mayor para el grupo comprendido entre 71 a 80 años con un total de 6 casos (37.5o/o); 3 casos entre 21 a 30 años y 3 casos entre 51 a 60 años (18.75o/o).

Los antecedentes de los pacientes que pudieron participar como factores predisponentes en la presentación de la IRA son Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Arterial, Diabetes.

Ningún paciente manifestó antecedentes de ingestión de medicamentos por tiempo prolongado.

La medicación que fue utilizada con cada uno de los pacientes los podemos dividir en tres grupos:

8 pacientes en los que se utilizó sólo Aminoglucósidos.

5 pacientes en los que se utilizó Meticilina más Aminoglucósido.

2 pacientes en los que se utilizó Cefalosporinas más Aminoglucósidos.

1 paciente al que se le administró Halotano.

El primer grupo de pacientes a los que se les administró sólo Aminoglucósidos, hubo 4 pacientes a los que se les administró Sisomicina, 2 a los que se les administró Gentamicina, 1 al que se le administró Sisomicina y Gentamicina y 1 al que se le administró Gentamicina y Amikacina.

El período de administración varió de 4 a 30 días, habiendo recibido 4 pacientes un promedio de 4 a 7 días, 2 que recibieron 10 y 11 días y dos con 28 y 30 días respectivamente.

En el segundo grupo de pacientes a los que se les administró Meticilina más un aminoglucósido, a 2 de ellos se les administró Meticilina más Gentamicina, 2 a los que se les administró Meticilina más Sisomicina y 1 paciente al que se le administró Meticilina más Gentamicina y Sisomicina.

El período de administración varió entre 14 días y 6 semanas; hubo 2 pacientes que recibieron un curso de tratamiento de tres semanas, 1 paciente que recibió tratamiento por dos semanas, 1 que lo recibió por seis semanas.

El tercer grupo corresponde a aquellos que recibieron una Cefalosporina más un Aminoglucósido encontrando 1 que recibió cefalotina más Sisomicina por dos semanas y 1 que recibió Cefotaxima más Sisomicina por tres semanas.

Hubo 1 paciente en el que se observó IRA por el uso de Halotano.

Con relación al cuadro clínico, 9 pacientes (56.25o/o)

cursaron con IRA no oligurica, es decir que mantuvieron volúmenes urinarios dentro de límites normales (800 a 1,500 cc de orina en 24 horas), cursando con valores de creatinina sérica altas, disminución en las cifras de depuración de creatinina cuando fueron comparados con los valores obtenidos al ingreso.

Hubo 7 casos (43.75o/o) de IRA oligurica en los que el tiempo de oliguria varió de 5 a 22 días, encontrando la mayor incidencia entre 5 y 10 días con 4 casos (25o/o), 2 casos (12.5o/o) entre 21 y 25 días y un caso con 14 días.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la administración de la droga y el deterioro de la función renal que marcó la omisión de dicho medicamento varió de menos de cinco días a más de treinta días. Fue de 6 a 10 días en 3 casos (18.75o/o), de 11 a 15 días en 3 casos, de 26 a 30 días en 3 casos, 2 casos (12.5o/o) entre 1 y 5 días, 2 pacientes entre 21 y 25 días y 2 casos con más de 31 días antes de detectar el deterioro.

El tiempo transcurrido entre la omisión de la terapia medicamentosa y la mejoría en las pruebas renales fluctuó entre 5 a más de 31 días. En 6 pacientes (37.5o/o) este período varió de 1 a 10 días, en 5 pacientes (31.25o/o) estuvo en más de 31 días, 4 pacientes (25o/o) entre 11 y 20 días y 1 paciente entre 21 y 25 días aunque al final del estudio solamente en 6 pacientes (37.5o/o) se observó una normalización completa de sus pruebas renales.

El tratamiento instituido a los pacientes fue eminentemente médico, el cual comprendió emisión de la droga, dieta, uso de diuréticos y esteroides en algunos casos; readecuación de la dosis medicamentosa en base a la función renal lo que fue realizado en 2 pacientes (12.5o/o) y 14 a los que se les omitió (87.5o/o). Tres pacientes (18.75o/o) requirieron tratamiento dialítico: uno recibió un curso de diálisis peritoneal, otro recibió dos cursos de hemodiálisis y el tercero que recibió los dos tipos de diálisis.

Lo relacionado con diagnósticos específicos se logró documentar lo siguiente:

7 casos de Nefritis Intersticial Aguda (43.75o/o), de los cuales 6 casos (37.5o/o) presentaron piuria estéril y proteinuria mínima y que clínicamente se interpretaron como Nefritis Intersticial Aguda, a los cuales no se les pudo efectuar biopsia renal percutánea por las condiciones clínicas graves que mostraron al momento del diagnóstico.

Un caso más (6.25o/o) en el cual sí se pudo comprobar por biopsia renal el diagnóstico indicado.

En 9 casos (56.25o/o) tuvieron un comportamiento y curso clínicamente compatible con Necrosis Tubular Aguda.

DISCUSION:

La incidencia de IRA secundaria al uso de medicamentos nefrotóxicos correspondió a un 32o/o de un total de 50 casos de IRA de diferentes etiologías observados en el Hospital Roosevelt en el período comprendido del mes de marzo al mes de agosto de 1984.

Según reportes de otras latitudes ésta varía de un 5 a 30o/o (27,107), que es comparable con el porcentaje encontrado en el presente estudio.

Existen reportes que indican que los problemas que con más frecuencia desembocan en IRA son en un 51o/o de origen quirúrgico, en un 39o/o de origen médico y el resto por causas diversas (109). La incidencia que hubo en nuestro estudio fue en un 68.75o/o de problemas quirúrgicos, y un 31.25o/o de problemas médicos sobre el total de 16 casos.

Se ha mencionado que la edad avanzada y la severidad de afección son problemas que están directamente relacionados con la toxicidad de los diferentes medicamentos y que son factores muy importantes en este grupo de personas, ya que se ha observado que la función renal tiende a estar disminuida en estos pacientes (6, 24, 60, 107,108).

Según se pudo corroborar en el presente estudio, el grupo etario más afectado por nefrotoxicidad fue el de 71-80 años con un 37.5o/o, contribuyendo también la presencia de factores que predisponen al riñón a factores externos como lo son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, uropatía Obstructiva.

En el grupo de 10 a 30 años hubo 4 pacientes (25o/o) que presentaron antecedentes de importancia que también contribuyeron a la presentación de la IRA en quienes también se tuvo como factores precipitantes la presencia de medicamentos. Estos antecedentes fueron en 2 pacientes (12.5o/o) insuficiencia cardíaca, a los que se les administró meticilina y gentamicina por tres semanas a uno, y el otro con meticilina y sisomicina por

veinte días. El tercer paciente se le realizó apendicectomía habiendo recibido tratamiento con gentamicina y sisomicina por cuatro semanas sin antecedentes de importancia considerándose como causa precipitante el tiempo prolongado de administración de los aminoglucósidos y que está considerado como factor de riesgo (107, 108). El 4o. paciente recibió anestesia general con Halotano al resolverle un cuadro de Invaginación Ileocecal. Sin embargo, este paciente no tenía antecedentes de importancia pero a su ingreso mostró oliguria cursando posteriormente a la laparotomía con volúmenes urinarios por encima de 1,500 cc de orina en 24 horas y que posteriormente será discutido.

En el grupo de 51 a 60 años hubo 3 pacientes de los cuales 1 cursaba con un cuadro de Endocarditis Infecciosa que recibió tratamiento con Meticilina más Sisomicina por 6 semanas, siendo tanto el factor infeccioso como el tiempo de administración sinérgicos en la presencia de toxicidad. Los otros 2 pacientes no refirieron antecedentes de importancia.

Los aminoglucósidos utilizados en el primer grupo se puede decir que de acuerdo al número de grupos amino libres que son los que se plantea son los responsables del grado de nefrotoxicidad (6,108), el menor nefrotóxico fue la Amikacina que en 1 caso fue administrado en curso sucesivo con Gentamicina por un período de 30 días antes de detectar el deterioro de la función renal.

El segundo aminoglucósido menos nefrotóxico utilizado en este estudio fue la Sisomicina que tiene 4 grupos amino libres que también tiene la Amikacina pero que tuvo una mayor incidencia de nefrotoxicidad, ya que de 8 pacientes del grupo, a 4 se les administró solamente Sisomicina representando el 50o/o de la nefrotoxicidad dentro del grupo y el 25o/o de la nefrotoxicidad sobre los 16 casos de este estudio. Se le ha atribuido a la Sisomicina una nefrotoxicidad paralela a la de la Gentamicina (6) que declina al dejar de administrarla. Con el uso de Gentamicina se detectaron 2 casos de los que 1 tenía antecedentes de Diabetes Mellitus e Insuficiencia cardíaca con tratamiento de Gentamicina por 11 días, y el segundo también con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial con tratamiento de

Gentamicina por 4 días, ambos dentro del grupo de 71-80 años, siendo estas características discutidas anteriormente.

La prevalencia de Nefrotoxicidad por Aminoglucósidos en nuestro estudio no se pudo obtener por ausencia de datos pero reportes de otras latitudes revelan que ésta es menor del 10o/o (6,27,107).

En estos 8 pacientes hubo deterioro franco de la función renal según se muestra en el cuadro respectivo, que al haber omitido el fármaco mostró tendencia hacia la normalización de las pruebas de función renal.

Varios reportes mencionan a los aminoglucósidos como productores de IRA por Necrosis Tubular Aguda y Nefritis Intersticial Aguda (21,75,93) habiéndose observado en nuestro estudio en 7 pacientes (43.75o/o) un cuadro y curso clínico compatible con Necrosis Tubular Aguda y 1 caso (6.25o/o) que por clínica correspondió a Nefritis intersticial aguda.

Se ha observado también a la terapia penicilínica como causa de nefritis intersticial aguda, descrita más en relación con las penicilinas semisintéticas, particularmente Meticilina (2, 6, 32, 92, 108), propiedad también atribuida a los aminoglucósidos y que puede ser causa de IRA.

De los 5 pacientes del grupo que corresponden al 31.25o/o, en 2 de ellos se obtuvo un cuadro clínico de nefritis intersticial aguda que se caracterizó por hallazgos de sedimento urinario como piuria estéril y proteinuria mínima. El tercero de ellos se le realizó una biopsia renal percutánea obteniendo el diagnóstico histológico de la misma entidad. Los dos casos restantes fueron compatibles con el cuadro de necrosis tubular aguda.

La Meticilina fue la responsable del apareamiento de los 3 casos de nefritis intersticial aguda por las razones ya mencionadas pero probablemente estuvo potenciada por el uso de los aminoglucósidos que también son mencionados como causa de la entidad.

Estos pacientes dieron muestra de mejoría tanto clínica como de la función renal al omitir dichos fármacos como se demuestra en el cuadro respectivo.

Se ha mencionado mucho sobre la nefrotoxicidad de la cefalotina sola y su sinergismo al ser administrada conjuntamente con un aminoglucósido (1, 6, 41, 82, 93, 108). Se ha mencionado además, como causa importante de Nefritis Intersticial Aguda o exacerbación del mismo cuadro causado primariamente por metilicina o nafcilina (6, 41). De los 2 pacientes correspondientes al segundo grupo que son el 12.50/o de los casos, a uno se le administró Cefalotina más sisomicina por 14 días, y al otro Cefotaxima por 21 días más Sisomicina por 6 días. Se le ha atribuido nefrotoxicidad a la cefalotina como causa de IRA especialmente cuando se administra a dosis elevadas y durante períodos de tiempo prolongado (1,93). En nuestro caso las dosis utilizados fueron de 4 gm IV en 24 horas para la cefalotina y 4 gm IV en 24 horas para la cefotaxima que no se pueden considerar como dosis muy altas si bien el tiempo de administración sí puede considerarse prolongado. Se ha observado el sinergismo existente en la combinación cefalotina-aminoglucósido (6,108). De la cefotaxima no se pudo obtener reportes sobre nefrotoxicidad atribuible a la misma, sin embargo, al paciente que se le administró cefotaxima, presentó deterioro en su función renal al recibir un curso prolongado de este medicamento y que mejoró al omitirlo, si bien al inicio de la terapia recibió 6 días de tratamiento con sisomicina, al final la omisión de la cefotaxima fue el evento último que marcó la mejoría de la función renal.

A estos dos pacientes se les detectó en el sedimento urinario piuria estéril y proteinuria mínima para concluir que se trató de dos casos de nefritis intersticial aguda.

Se ha descrito que la nefrotoxicidad por agentes anestésicos es manifestada como poliuria resistente a la Vasopresina (32,56), y de pronta recuperación aunque algunas veces tiene curso irreversible (56,92), y que histológicamente es compatible con

nefritis intersticial aguda (32). Se identificó al paciente (6.25o/o) que cursó con IRA secundaria a la administración de Halotano. Esta paciente ingresó mostrando signos de deshidratación y oliguria por un cuadro de invaginación ileocecal. Posteriormente a la administración de la anestesia general, ésta cursó con poliuria por 5 días para después presentar volúmenes urinarios normales aún cuando sus valores de creatinina sérica y depuración de creatinina permanecieron deteriorados. Además, se identificó en el sedimento urinario piuria estéril y proteinuria mínima que son compatibles con nefritis intersticial aguda.

Del total de 16 casos, se observó que 9 pacientes (56.25o/o) cursaron con IRA No Oligúrica y 7 pacientes (43.75o/o) cursaron con IRA Oligúrica lo que es comparable a la incidencia de Insuficiencia Renal Aguda no Oligúrica reportada por Anderson y Cols. (5), que es del 59o/o, y que también hace notar que la IRA No Oligúrica es más frecuentemente asociada con el uso de nefrotóxicos.

Se observó una mejoría en los valores de las pruebas de función renal en los 16 pacientes a partir de la fecha de omisión del medicamento lo que revela una estrecha relación entre IRA y medicamentos nefrotóxicos que en este estudio fueron en 15 casos (93.75o/o) antibióticos y 1 caso (6.25o/o) por un agente anestésico, haciendo notar que solamente 6 de los 16 pacientes tuvieron una regresión hasta por la normalidad de la función renal. 10 pacientes tuvieron disminución de los valores de las pruebas de función renal en forma significativa al suspender la medicación pero abandonaron el seguimiento hospitalario, sin embargo, de acuerdo al curso clínico del cuadro, se espera que éstos hallan vuelto a la normalidad absoluta.

Se ha descrito a los nefrotóxicos como causa de Nefritis Intersticial Aguda (2, 6, 21, 32, 41, 75, 92, 93, 108), encontrando en el presente estudio a 6 pacientes (37.5o/o) en quienes se detectó piuria estéril y proteinuria mínima, hallazgos que son concluyentes de nefritis intersticial aguda (70,93). Asimismo, al pacientes (6.25o/o) se le realizó biopsia renal percutánea para comprobar la misma entidad, secundaria al uso de metilicina.

De la misma manera, tiene la misma asociación la Necrosis Tubular Aguda (6, 21, 75, 93, 108) que se detectó por su curso clínico con una incidencia en 9 casos (56.25o/o).

Con respecto al tratamiento específico, a 3 pacientes (18.75o/o) requirieron procedimientos dialíticos: 1 paciente con diálisis peritoneal, otro con hemodiálisis y el tercero al que se le realizaron ambos procedimientos. Hubo 2 pacientes a los que el medicamento no se les omitió pero se les readecuó la dosis de acuerdo a la función renal. Se observó asimismo que también mejoraron las pruebas de función renal en los mismos pacientes.

CONCLUSIONES:

- 1- En el Hospital Roosevelt, de 50 casos estudiados por Insuficiencia Renal Aguda, 16 casos (32o/o) fueron considerados ser secundarios a Nefrotoxicidad.
- 2- El grupo etáreo más afectado fue el comprendido entre 71 y 80 años que representa el 37.5o/o de los casos de Nefrotoxicidad.
- 3- Fueron factores predisponentes importantes los siguientes: Edad Avanzada, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Cardíaca, Uropatía obstructiva.
- 4- La manifestación clínica más frecuente de los 16 pacientes con Insuficiencia Renal Aguda por Nefrotoxicidad, fueron en 9 casos (56.25o/o) No Oligúrica y en 7 casos (43.75o/o) Oligúrica.
- 5- El tipo de tratamiento utilizado en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda por Nefrotóxicos es eminentemente médico con suspensión del medicamento, modificación de la dosis de acuerdo a la función renal y atención de los factores precipitantes.
6. Los medicamentos nefrotóxicos que tuvieron mayor incidencia de nefrotoxicidad en el Hospital Roosevelt sobresalen los aminoglucósidos que ocupan el 50o/o de los casos, seguido por Meticilina con el 31.25o/o, Cefalosporinas con 12.5o/o y el 6.25o/o que fue causado por un agente anestésico (Halotano).
- 7- Los procedimientos dialíticos fueron utilizados en 3 pacientes que presentaron complicaciones de la Insuficiencia Renal Aguda.

RECOMENDACIONES:

- 1— Prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, pues este grupo presenta más susceptibilidad a la Nefrotoxicidad por lo que es necesario modificar los esquemas de dosificación de los medicamentos nefrotóxicos así como readecuar la dosis terapéutica en base a la función renal y edad.
- 2— Pueden influir como factores agravantes o precipitantes la Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Cardíaca y uropatía Obstructiva por lo que también debe tomárseles en cuenta.
- 3— Debido a que la presentación clínica de Nefrotoxicidad Medicamentosa fue en más del 50o/o de Insuficiencia Renal Aguda No Oligúrica, debe tomarse exámenes seriados de creatinina y nitrógeno de urea séricos, depuración de creatinina y exámenes de orina y osmolaridad urinaria a pacientes que se les esté administrando medicamentos nefrotóxicos puesto que de esa forma se podrá observar el deterioro de la función renal aún cuando no haya oliguria.
- 4— En el estudio que se realizó únicamente se pudo establecer una uniformidad de estudios de laboratorio de creatinina sérica, depuración de creatinina, volúmenes urinarios, examen de orina. Los estudios de biopsia renal percutánea quedarán limitados a aquellos casos en los que exista probabilidad de duda diagnóstica por período oligúrico prolongado.
- 5— El tratamiento utilizado en estos pacientes del presente estudio es eficaz ya que los 16 pacientes tuvieron tendencia a la normalidad de la función renal, a corto o a largo plazo.
- 6— Se encontró la mayor incidencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, solos o en asociación con otros medicamentos, por lo que debe tomarse en cuenta los siguientes factores de riesgo:
 - a— Dosis de aminoglucósido.
 - b— Duración de terapia clínica.

- c- Uso de diuréticos concomitantemente.
 - d- Estado de hidratación durante la terapia.
 - e- Edad.
 - f- Aminoglucósidos específicos seleccionados para la terapia.
 - g- Uso coadyuvante de otros nefrotóxicos.
 - h- Lesión renal preexistente.
 - i- Exposición reciente a otros aminoglucósidos.
- 7- Además de la aplicación de los parámetros considerados en el numeral anterior, para la administración de otros medicamentos nefrotóxicos, se considera importante la aplicación de normogramas, fórmulas y guías para su dosificación en presencia de funcionamiento renal normal y disminuido.

RESUMEN:

Se estudiaron 50 casos de Insuficiencia Renal Aguda en el Hospital Roosevelt en el período comprendido del mes de marzo de 1984 al mes de agosto de 1984, encontrando una incidencia de 50 casos de Insuficiencia Renal Aguda de diferentes etiologías, de los cuales 16 casos (32o/o) correspondieron a Nefrotoxicidad Medicamentosa encontrando una mayor incidencia de nefrotoxicidad por Aminoglucósidos con un 50o/o, seguidos por la asociación Meticilina y aminoglucósido con un 31.25o/o, Cefalosporinas y Aminoglucósidos con el 12.5o/o y un 6.25o/o por Halotano como agente anestésico.

Se encontró una mayor incidencia en el grupo etéreo comprendido entre 71 y 80 años de edad, con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus como factores predisponentes.

La presentación clínica fue en un 56.25o/o fue de Insuficiencia Renal No oligúrica y el 43.75o/o de presentación Oligúrica.

Los diagnósticos específicos fueron en un 56.25o/o correspondiente a a Necrosis Tubular Aguda y en un 43.75 con Nefritis Intersticial Aguda. En el 100o/o de la población se observó una mejoría en su cuadro con el tratamiento establecido que fue principalmente médico que se auxilió en 3 ocasiones (18.75o/o) con procedimientos dialíticos.

Podemos pues, mencionar que los medicamentos representan una fracción importante en la etiología o precipitación de un cuadro de Insuficiencia Renal Aguda por lo que merece que se les preste mayor atención para tratar de evitar este último evento.

NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

BOLETA DE DATOS

1984

Registro médico _____ Edad _____ Sexo _____

Motivo de Consulta _____

Antecedentes:

Insuficiencia Renal previa _____ Glomerulonefritis _____

Síndrome Nefrótico _____ Infección Urinaria _____

Otra patología Renal _____ Alergias _____

Enfermedades Inflamatorias

crónicas _____ Diabetes Mellitus _____

Hipertensión Arterial _____ Insuficiencia Cardíaca _____

Ingestión de medicamentos por largo tiempo:

Nombre genérico _____ Tiempo de Ingestión _____

Cantidad por día _____

Examen físico de Ingreso:

Frecuencia Cardíaca _____ Frecuencia Respiratoria _____

Presión Arterial _____ Temperatura _____

Estado de hidratación _____ Edemas presentes _____

Exámenes de laboratorio de Ingreso:

Orina:

Volumen Normal _____ Poliuria _____ Oliguria _____ Anuria _____

Cantidad en 24 horas _____

Color _____ Ph _____ Densidad _____ Proteinuria _____

Eritrocitos _____ Leucocitos _____ Eosinófilos _____

Cilindros _____ Bacterias _____ Células epiteliales _____

Hematología:

Hb _____ Ht _____ Leucocitos _____ Neutrófilos _____

Linfocitos _____ Eosinófilos _____ Basófilos _____

Monocitos _____ Cayados _____

Nitrógeno de Urea _____ Creatinina _____

Depuración de Creatinina _____

Examen Físico Control:

Frecuencia Cardíaca _____ Frecuencia Respiratoria _____

Presión Arterial _____ Temperatura _____

Estado de hidratación _____ Edemas presentes _____

Exámenes de laboratorio Control:

Orina:

Volumen Normal _____ Poliuria _____ Oliguria _____ Anuria _____

Cantidad en 24 horas _____

Color _____ Ph _____ Densidad _____ Proteinuria _____
 Eritrocitos _____ Leucocitos _____ Eosinófilos _____
 Cilindros _____ Bacterias _____ Células epiteliales _____

Hematología:

Hb _____ Ht _____ Leucocitos _____ Neutrófilos _____
 Linfocitos _____ Eosinófilos _____ Basófilos _____
 Monocitos _____ Cayados _____

Nitrógeno de Urea _____ Creatinina _____

Depuración de Creatinina _____

Examen físico Control:

Frecuencia Cardíaca _____ Frecuencia Respiratoria _____
 Presión Arterial _____ Temperatura _____
 Estado de hidratación _____ Edemas periféricos _____

Exámenes de Laboratorio Control:

Orina:

Volumen normal _____ Poliuria _____ Oliguria _____ Anuria _____
 Cantidad en 24 horas _____

Color _____ Ph _____ Densidad _____ Proteinuria _____
 Eritrocitos _____ Leucocitos _____ Eosinófilos _____
 Cilindros _____ Bacterias _____ Células epiteliales _____

Hematología:

Hb _____ Ht _____ Leucocitos _____ Neutrófilos _____
 Linfocitos _____ Eosinófilos _____ Basófilos _____
 Monocitos _____ Cayados _____

Nitrógeno de Urea _____ Creatinina _____

Depuración de Creatinina _____

Biopsia Renal _____

Duración de oliguria o poliuria _____

Medicamento responsable de nefrotoxicidad _____

Tratamiento:

Médico: Dieta _____ Supresión del medicamento _____
 Readecuación de la dosis _____ Uso de esteroides _____
 Uso de diuréticos _____

Dialítico:

Diálisis peritoneal peritoneal _____ Hemodiálisis _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aapro, M.S. *et al.* Effects and side-effects of cisplatin. *Lancet* 1982 Mar 20; 1(8273):682
2. Agarwal, S.K. *et al.* Antimicrobials and the kidney. *N Engl J Med* 1977 Jul 28; 297(4):224-25
3. Ahmad, S. *et al.* Methrotexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1978 Jul; 138(7):1146-47
4. Akyol, S.M. *et al.* Renal function after prolonged consumption of aspirin. *Br Med J* 1982 Feb 27; 284(6316):631-32
5. Anderson, R.J. *et al.* Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977 May 19; 296(20):1134-38
6. Appel, G.B. *et al.* The nephrotoxicity of antimicrobials agents. *N Engl J Med* 1977 Mar 24; 296(12):663-70 *N Engl J Med* 1977 Mar 31; 296(13):722-28 *N Engl J Med* 1977 Apr 7; 296(14):784-87
7. Bacon, P. A. *et al.* D-Penicillamine-induced nephropathy. *Lancet* 1975 Jul 12; 2(7924):75
8. Barrientos, A. *et al.* Renal failure and cephalothin. *Ann Intern Med* 1976 May; 84(5):612
9. Barrientos, A. *et al.* Acute renal failure after use of diesel fuel as shampoo. *Arch Intern Med* 1977 Sep; 137(9):1217
10. Bennet, W.M. *et al.* Aspirin and renal function. *N Engl J Med* 1977 May 19; 296(20):1168-69
11. Bhattacharya, B.K. *et al.* Netilmicin and nephrotoxicity. *Lancet* 1983 Jul 23; 2(8343):216-17
12. Birch, N.J. *et al.* Lithium and the kidney. *Br Med J* 1980

- May 3; 280(6223):1148-49
13. Bolton, W.K. *et al.* Rapidly progressive silicon nephropathy. *Am J Med* 1981 Nov; 71(5):823-8
 14. Bounameaux, H.M. *et al.* Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983 Feb 26; 1(8322):471
 15. Braun, J. Abnormalities of urinary sediment and renal failure following sulfinpyrazone therapy. *Arch Intern Med* 1976 Sep; 139(9):1060-61
 16. Brezin, J.H. *et al.* Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1979 Dec 6; 301(23):1271-73
 17. Buchanan, N. Sulphametoxazole, hypoalbuminaemia, crystaluria and renal failure. *Br Med J* 1978 Jul 15; 2(6131):172
 18. Burke, J.F. Jr *et al.* Doxorubicin hydrochloride-associated renal failure. *Arch Intern Med* 1977 Mar; 137(3):385-88
 19. Burry, H.C. *et al.* Renal function after prolonged consumption of aspirin. *Br Med J* 1982 Apr 10; 284(6322):117-8
 20. Butler, A.L. Renal dysfunction due to anturane. *N Engl J Med* 1981 Jul 9; 305(2):106
 21. Cabanillas, F. *et al.* Nephrotoxicity of combined cephalothin gentamicin regimen. *Arch Intern Med* 1975 Jun; 135(6): 850-52
 22. Campbell, B.C. *et al.* Renal insufficiency associated with excessive lead exposure. *Br Med J* 1977 Feb 19; 1(6059):482-85
 23. Carling, P.C. *et al.* Nephrotoxicity associated with cephalothin

- administration. *Arch Intern Med* 1975 Jun 135(6):797-801
24. Carvallo, A. *et al.* Acute renal failure following drip infusion pyelography. *Am J Med* 1978 Jul; 65(1):38-45
 25. Chan, J.C.M. *et al.* Hypercalcemia in children with disorders of calcium and phosphate during long-term treatment with 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃. *Pediatrics* 1983 Aug; 72(2):225-33
 26. Chapman, J.R. *et al.* Transient renal impairment during intravenous acyclovir therapy. *Lancet* 1981 Nov 14; 2(8255):1103
 27. Cheig, Jhoong S. *et al.* Drug related nephropathy. In *their: Manual of clinical nephrology*. Boston, Martinous, Nihof, 1981. (pp229-252)
 28. Cochran, M. *et al.* Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet* 1975 Jun 28; 1(7922):1428
 29. Collier, J. *et al.* Two cases of ethambutol nephrotoxicity. *Br Med J* 1976 Nov 6; 2(6044):105-6
 30. Coppen, A. *et al.* Lithium and the kidney. *Br Med J* 1980 Jul 5; 281(6232):61
 31. Cumming, A. Acute renal failure and interstitial nephritis after clofibrate treatment. *Br Med J* 1980 Dec 6; 281(6254):1529-30
 32. Curtis, J. R. Diseases of the urinary system. Drug-induced renal disorders. *Br Med J* 1977 Jul 28; (2(6081):242-44
Br Med J 1977 Aug 6; 2(6083):375-77
 33. Dawson, P. *et al.* Renal failure after contrast radiography. *Br Med J* 1983 Sep 3; 287(6393):691
 34. Descamps, C *et al.* Rhabdomyolysis and acute tubular necro-

- sis associated with carbexonolona and diuretic treatment. *Br Med J* 1977 Jan 29; 1(6056):272
35. D'elia, J.A. *et al.* Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 1982 May; 72(5):719-25
36. Dosa, S. *et al.* Acute-on-chronic renal failure precipitated by clofibrate. *Lancet* 1976 Jan 31; 1(7953):250
37. Dubach, U.C. *et al.* Relation between regular intake of phenacetin-containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in a working female population of Switzerland. *Lancet* 1975 Mar 8; 1(67906):539-43
38. Editorial: Analgesic nephropathy. *Br Med J* 1981 Jan 31; 282(6261):339
39. Eiser, A. R. *et al.* Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1982 Mar; 142(3):601-3
40. Emkey, R.D. Aspirin and renal disease. Aspirin symposium 10. *Am J Med* 1983 Jun 14
41. Engle, J. E. *et al.* Reversible acute renal failure after cephalothin. *Ann Intern Med* 1975 Aug; 83(2):232-33
42. Favre, L. *et al.* Reversible acute renal failure from triamterene and indomethacin. A study in healthy subjects. *Ann Intern Med* 1982 Mar; 96(3):317-20
43. Feely, J. *et al.* Sodium depletion enhances nephrotoxicity of amphotericin B. *Lancet* 1981 Jun 27; 1(8235): 1422-23
44. Feest, T.G. Low molecular weight dextran: A continuing cause of acute renal failure. *Br Med J* 1976 Nov 27; 2(6047): 1300
45. Forsman, O. *et al.* Secretory immunoglobulin A and analgesic-associated diseases. *Ann Intern Med* 1981 Jan; 94(1):140

46. Fotino, S. *et al.* Nonoliguric acute renal failure after captopril therapy. *Arch Intern Med* 1983 Jun; 143(6): 1252-53
47. Frhis, M.A. Piroxicam-induced renal failure and Hyperkalemia. *Ann Intern Med* 1983 Jul; 99(1):129-30
48. Gabriel, R. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J* 1982 Feb. 13; 284(6314): 505-6
49. Goebel, K.M. *et al.* Reversible overt nephropathy with Henoch-schölein purpura due to Piroxicam. *Br Med J* 1982 Jan 30; 284(6312):311-12
50. Goldberg, M. *et al.* Analgesic-associated nephropathy: an important cause of renal disease in the United States? *N Engl J Med* 1978 Sep 28; 299(13):716-19
51. Gonwa, T.A. *et al.* Analgesic nephropathy and urinary-tract carcinoma. *Ann Intern Med* 1979 Mar; 90(3):432-33
52. Hall, B.M. *et al.* Cyclosporin A in oliguric renal transplant recipients. *Lancet* 1981 Oct 17; 2(8251):876
53. Hamner, R.W. *et al.* Mitomycin-associated renal failure. Case report and review *Arch Intern Med* 1983 Apr; 143 (4):803-7
54. Harrington, M.C. *et al.* Renal impairment and acyclovir. *Lancet* 1981 Dec 5; 2(8258):1281
55. Harris, A.L. Paracetamol-induced acute renal failure. *Br Med J* 1982 Mar 13; 284(6318):825
56. Hartnett, M.N. *et al.* Nonoliguric renal failure and enflurane. *Ann Intern Med* 1974 Oct; 81(4):560
57. Heptinstall, R.H. Interstitial nephritis. A brief review. *Am J Pathology* 1976 Apr; 83(1):215-36

58. Hooke, D. *et al.* Repeated renal failure with use of captopril in a cystinotic renal allograft recipient. *Br. Med J.* 1982 Nov 27; 285(6352):1538
59. Hows, J.M. *et al.* Nephrotoxicity of cyclosporin A. *Lancet* 1981 Oct 17; 2(8251):876-77
60. Hrick, D.E. *et al.* Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N. Engl J. Med* 1983 Feb 17; 308(7):373-76
61. Jaffe, I.A. References on Penicillamine-induced renal disease. *Ann Intern Med* 1983 Mar; 98(3):417-18
62. Jick, H. Adverse drug effects in relation to renal function. *Am J. Med* 1977 Apr; 62(4):514-17
63. Kanis, J.A. *et al.* Effects of intravenous diphosphonates on renal function. *Lancet* 1983 Jun 11; 1(8337):1328
64. Kimberly, R.P. *et al.* Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J. Med* 1978 May; 64(5):804-7
65. Kimberly, R.P. *et al.* Aspirin-induces depression of renal function. *N Engl J Med* 1977 Feb 24; 296(8):418-24
66. Knapp, M.S. Renal Failure after contrast radiography. *Br Med J* 1983 Jul 2; 287(6384):3-4
67. Krumlvsy, F.A. *et al.* Acute renal failure. Administration with administraci3n of radiographic contrast material. 1978 Jan; 9; 239(2):125-27
68. lerner, A.M. *et al.* Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and metilmicin. *Lancet* 1983 May 21; 1(8334):1123-26

69. Lerner, S. *et al* Leand nephropathy. *Am J Med* 1976 Oct; 61(4)5:83-84
70. Levitz, C.S. *et al.* Failure of protective measures to prevent contrast media-induced renal failure. *Arch Intern Med* 1982 Mar; 142(3):642-43
71. Luderer, J.R. *et al.* Acute renal failure, hemolytic anemia and skin rash associated with captopril therapy. *Am J Med* 1981 Sep; 71(3):493-96
72. Madias, N.E. *et al.* Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 1978 Aug; 65(2):307-14
73. Maña, J. *et al.* Aminoglycoside toxicity. *Lancet* 1982 Sep 11; 2(8298):613
74. McNay, J. L. Pharmacology of the renal circulation. *Am J Med* 1977 Apr; 62(4):507-11
75. Mease, P.J. *et al.* Zomepirac, interstitial Nephritis and renal failure. *Ann Intern Med* 1982 Sep; 97(3):454
76. Méndez Martin, A. *et al.* Acute renal failure caused by combination of cephalothin and gentamicin. *Rev Clin Esp* 1974 May 31; 133(4):365-70
77. Miller, F.C. *et al.* Zomepirac-induced renal failure. *Arch Intern Med* 1983 Jun; 143(6):1171-73
78. Mitchel, J.R. *et al.* Molecular basis for several drug-induced nephropathies. *Am J. Med* 1977 Apr; 62(4):518-25
79. Murray, T.G. Analgesic use and kidney disease (editorial) *Arch Intern Med* 1981 Mar; 141(4):423-24
80. Murray, T.G. *et al.* Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1983 Sep; 143(9):1687-93

81. Olivero, J.J. *et al.* Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol. *Br Med J* 1975 Mar; 1(5957):550-1
82. Orr, L.H. Jr *et al.* Exacerbation of renal failure associated with doxycycline. *Arch Intern Med* 1978 May; 138(5):793-94
83. Pasternak, D.P. *et al.* Reversible nephrotoxicity associated with cephalothin therapy. *Arch Intern Med* 1975 Apr 135(4): 599-602
84. Payne, C.R.R. *et al.* Acute renal failure and rise in alkaline phosphatase activity caused by cimetidine. *Br Med J* 1982 Jul 10; 285(6335):100
85. Peterslund, N.A. *et al.* Impaired renal function after bolus injections of acyclovir. *Lancet* 1983 Jan 21; 1(8318):243-44
86. Plotz, H.P. Analgesic nephropathy. For this time and for this place. *Arch Intern Med* Sep 1983; 143(9):1676-77
87. Prescott, L.F. *et al.* Paracetamol, induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J* 1982 Feb 6; 284(6313):421-22
88. Pusey, C.D. *et al.* St. Anthony's fire and pseudochronic renal failure. *Br Med J* 1977 Oct 8; 2(6092):935
89. Ratner, S.J. Zomepirac and renal failure. *Ann Intern Med* 1982 Jun; 96(6 pt 1):793
90. Riviere, J.E. A possible mechanism for increased susceptibility to aminoglycoside nephrotoxicity in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1982 Jul 22; 307(4):252-53
91. Rosenfeld, J. *et al.* Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. *Br Med J* 1983 Mar 19; 286(6369):938-39

92. Roxe, D.M. Toxic nephropathy from diagnostic and therapeutic agents. Review and commentary. *Am J Med* 1980 Nov; 69(5):759-66
93. Rudnick, M.R. *et al.* Cimetidine-induced acute renal failure. *Ann Intern Med* 1982 Feb; 96(2):180-82
94. Ruilope Urioste, L. *et al.* Acute renal failure in the course of treatment with gentamicin alone or combined with other antibiotics. Report six cases. *Rev Clin Esp* 1975 May 15; 137(3):213-18
95. Rupp, D.J. *et al.* Acute polyuric renal failure after aspirin intoxication. *Arch Intern Med* 1983 Jun; 143(6):1237-38
96. Santoro, J.J. *et al.* Cimetidine-induced acute renal failure. *Br Med J* 1982 Oct 2; 285(6346):975
97. Sattler, F.R. *et al.* Efficacy of amdinocillin and lack of nephrotoxicity when combined with a second beta-lactam antibiotic for therapy of serious gram-negative bacillary infections. *Am J Med* 1983 Aug 29; 75(2a):106-12
98. Shulman, H. *et al.* Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981 Dec 3; 305(23):1392-95
99. Storch, G. *et al.* Renal failure and antibiotics. *N Engl J Med* 1976 Oct 28; 295(18):1018
100. Sweet, R. *et al.* Ampicillin sodium and nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 1977 Jun; 137(6):812
101. Teruel, J.L. *et al.* Renal failure with cimetidine. *Ann Intern Med* 1981 Apr; 94(4, part 1):545
102. Veiga, J.P.R. *et al.* Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 1983 Sep 3; 2(8349):569

103. Walshe, J.J. *et al* Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. *Ann Intern Med* 1977 Jul; 91(1):47-49
104. Watchel, T.J. *et al* Analgesic abuse and kidney disease. *Engl J Med* 1983 Jul 7; 309(1):50-51
105. Webb, J. Renal failure associated with ergot poisoning. *Med J* 1977 Nov 19; 2(6098):1355
106. Winnearls, C.G. *et al* Acute renal failure precipitated by radiographic contrast medium in a patient with rhabdomyolysis. *Br Med J* 1980 Dec 13; 281(6255):1603
107. Congress of nephrology, 8th., Athens, 1981. *Drug Nephrotoxicity. Proceedings*. Held in Athens, 1981. s.l.; s.d.e. 1981 35 p.
108. *Nefrotoxicidad*. México, Colegio de Médicos postgraduados Hospital General del Centro Médico Nacional. Febrero 1981. s.d.e. 129 p.
109. Ruiz, Maza, F. y A. Sarabia Lago. Insuficiencia renal aguda. En su: *Urgencias comunes en medicina crítica*. México. Compañía editorial Continental, S.A. 1982. 703 p. (pp 453-472).

no Bo
Guiguanes

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

Dr. MANUEL HUMBERTO TOLEDO S.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2695

Manuel Humberto Toledo S.
ASESOR.

SATISFECHO:

Dr. Carlos Betancourt M.
REVISOR.

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C
CICLO LECTIVO 1984
DECANO 82-86
Dr. Mario René Moreno Cambrera
GUATEMALA

Dr. Mario René Moreno Cambrera
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 5 de Octubre de 1984.

ceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
mento de Tesis, Artículo 44).