

# Injuria renal aguda inducida por fármacos

**Antonio Carlos Seguro**

Profesor, Docente de Nefrología y Supervisor del Laboratorio de Investigación Básica en Enfermedades Renales (LIM-12) del Hospital das Clínicas de la Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo  
Brasil

## Introducción

Los riñones son susceptibles a la injuria renal aguda (IRA) inducida por fármacos por varios motivos:

- 1- El flujo sanguíneo renal es, aproximadamente, un 25% del débito cardíaco.
- 2- Muchos fármacos son filtrados, reabsorbidos o segregados por los túbulos proximales, lo que hace que su concentración aumente mucho en el citoplasma de las células tubulares de esa área, propiciando la toxicidad.
- 3- Las células del segmento S<sub>3</sub> del túbulo proximal y del segmento grueso del asa de Henle, en la médula renal externa, gastan mucha energía, debido al transporte activo, y están en ambiente de baja concentración de la pO<sub>2</sub>. Estos dos segmentos son particularmente sensibles a las sustancias nefrotóxicas.
- 4- Los fármacos alcanzan una concentración bastante elevada en la médula renal y en el intersticio medular.
- 5- Algunas sustancias se transforman en radicales libres de oxígeno y causan un aumento del estrés oxidativo.
- 6- Los fármacos o metabolitos no solubles pueden formar cristales adentro de la luz tubular, originando cálculos e induciendo la IRA obstructiva.

Los factores de riesgo para la nefrotoxicidad son: edad avanzada de los pacientes, sexo femenino, asociación de fármacos potencialmente nefrotóxicos, enfermedad renal crónica, e hipovolemia arterial efectiva, como en el shock, en la insuficiencia cardíaca, en la hepatopatía y en el síndrome nefrótico con *underfilling*. Los disturbios metabólicos como la hipocalcemia, hipomagnesemia, hipo o hipercalcemia también predisponen a la

nefrototoxicidad de algunos fármacos. Finalmente, el pH final de la orina, ácido o alcalino, puede facilitar la formación de cálculos renales<sup>1,2,3</sup>.

## **Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA)**

La filtración glomerular por nefrona es regulada por la angiotensina II, que produce vasoconstricción en las arteriolas aferentes y eferentes, siendo este efecto es mucho más pronunciado en las arteriolas eferentes. Cuando se produce una caída de la perfusión renal, la filtración glomerular por nefrona es mantenida por vasoconstricción eferente. Pacientes que usan IECA o BRA pierden este mecanismo de autorregulación. Ante la caída de la perfusión renal, las arteriolas eferentes no logran hacer a vasoconstricción, con la consecuente caída de la filtración por nefrona que resulta en IRA.

Por ejemplo, un paciente que utiliza estos medicamentos y tiene episodio de deshidratación por vómitos y diarrea desarrolla IRA más grave, con alto riesgo de hiperpotasemia. En esta situación, los fármacos deben ser suspendidos temporalmente y los pacientes deben ser hidratados adecuadamente, para recuperar la función renal<sup>1,2,3</sup>.

## **Antiinflamatorios no esteroideos**

Estos fármacos inhiben las enzimas ciclo-oxigenasas (COX-1 y COX-2) que son responsables de la síntesis de las prostaglandinas, agentes vasodilatadores renales, natriuréticos y caluréticos. La inhibición de la producción de prostaglandinas por los antiinflamatorios puede causar IRA, particularmente, en aquellos pacientes que ya presentan disfunción renal, son hipovolémicos o utilizan IECA o BRA. Como las prostaglandinas estimulan el eje renina-angiotensina-aldosterona, la IRA causada por los antiinflamatorios está asociada al hipoaldosteronismo hiporreninémico, que causa acidosis metabólica e hiperpotasemia. También, puede estar asociada a la hiponatremia, ya que los antiinflamatorios tienen acción directa en el túbulo colector, aumentando directamente la permeabilidad al agua en este segmento<sup>1,2,3</sup>.

## Agentes inmunosupresores

La ciclosporina y el tacrolimus (inhibidores de la calcineurina) pueden inducir IRA, por su efecto de vasoconstricción renal<sup>1,2,3,4</sup>. Un estudio de nuestro laboratorio demostró, en ratones tratados con ciclosporina, que el alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa) atenúa la caída de la filtración inducida por la ciclosporina, debido a su efecto antioxidante, reduciendo el estrés oxidativo consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal y de la hipoxia inducida por este inhibidor de la calcineurina<sup>5</sup>. Es importante resaltar que los inhibidores de la calcineurina inhiben el canal responsable de la reabsorción de magnesio del túbulo distal (TRPM-6) y pueden inducir hipomagnesemia, un disturbio hidroelectrolítico que causa vasoconstricción renal y agrava la IRA isquémica<sup>6</sup>. Casos de hipomagnesemia grave, incluso con convulsiones, han sido relatados en trasplantados tratados con estos fármacos.

Otro estudio de nuestro grupo mostró un efecto profiláctico protector de otro inmunosupresor, el micofenolato mofetil, en la IRA isquémica inducida en ratones. Este efecto se debe, en parte, a la reducción de la inflamación por inhibición de la proliferación de linfocitos y macrófagos, de la producción de moléculas de adhesión, como el ICAM, y de la enzima óxido nítrico sintasa inducible<sup>7</sup>. Resultados semejantes fueron observados en modelos de isquemia hepática.

## ANTIBIÓTICOS

### Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son una causa importante de IRA. Estos antibióticos son filtrados y reabsorbidos en el túbulo proximal. El más tóxico es la neomicina, que se usa solamente por vía oral, seguido por gentamicina, amikacina y estreptomina. Este último es el menos tóxico usada en tiempo prolongado en el tratamiento de la tuberculosis<sup>1,2,3</sup>.

La IRA inducida por aminoglucósidos es, comúnmente, no oligúrica y demora algunos días en manifestarse. Sin embargo, la suspensión del fármaco luego del diagnóstico de IRA no altera la evolución clínica de la lesión renal. Un estudio de nuestro laboratorio demostró que la administración de una dosis única de gentamicina endovenosa en perros reduce la depuración de creatinina, aumenta la diuresis y la caliuresis<sup>8</sup>.

Como estos agentes se acumulan en el túbulo proximal, la IRA asociada a ellos es acompañada de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Se sabe, también, que las células del segmento grueso ascendente del asa de

Henle presentan en su membrana baso lateral un receptor calcio-sensible que es estimulado por los aminoglucósidos. La activación de este receptor a través de mecanismos intracelulares inhibe el CO-transportador Na-K-2CL de la membrana luminal y el canal ROMK de potasio. Esta inhibición aumenta la pérdida de potasio, calcio y magnesio en este segmento e inhibe el mecanismo de contracorriente, con disminución de la hipertonicidad de la médula, lo que explica la poliuria inducida por los aminoglucósidos<sup>9</sup>. Otra causa de la poliuria es el efecto directo de los aminoglucósidos en el túbulo colector cortical. Verificamos mediante experimentos de microperfusión *in vitro* que la adición de gentamicina disminuyó, parcialmente, la respuesta del túbulo colector cortical a la hormona antidiurética, reduciendo la reabsorción de agua<sup>8</sup>. Para prevenir la IRA asociada al uso de aminoglucósidos, es importante corregir la dosis por la depuración de creatinina de los pacientes, mantener una hidratación adecuada y monitorear el nivel sérico de estos fármacos. En estudios se ha demostrado que dosis únicas de aminoglucósidos tienen menor toxicidad que múltiples dosis diarias. La asociación con cefalosporinas aumenta el riesgo de IRA<sup>1,2,3,8</sup>.

## Vancomicina

La vancomicina puede causar IRA, por necrosis tubular aguda relacionada, principalmente, a su uso prolongado, a dosis elevadas (por lo menos, cuatro gramos por día) y a la asociación con otras drogas nefrotóxicas como los aminoglucósidos. La vancomicina también puede inducir nefritis intersticial aguda granulomatosa<sup>10</sup>.

## Polimixinas (colistina y polimixina B)

Las polimixinas, utilizadas en el tratamiento de bacterias multirresistentes, pueden causar IRA. La creatinina sérica > 1,5 mg/dL, el uso de fármacos vasoactivos (noradrenalina y dopamina), sitio de la infección (abdominal, catéter o sangre), además de la asociación de drogas nefrotóxicas, son los principales factores de riesgo para IRA asociada al uso de polimixina B<sup>11</sup>. Un estudio experimental sugiere que el estrés oxidativo tiene participación en la nefrotoxicidad de esta polimixina<sup>12</sup>.

## Sulfadiazina y sulfametoxazol-trimetoprima

Estos antibióticos sulfonamidas son muy utilizados, en altas dosis, para tratar infecciones por *Pneumocystis carini* y toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos (SIDA). La sulfadiazina forma cristales que se precipitan en los túbulos y cálculos, en el pH urinario ácido y orina concentrada, que pueden causar anuria. La principal medida profiláctica para evitar ésta causa de IRA es a alcalinización de la orina con administración por vía oral o endovenosa de bicarbonato de sodio y la administración de más de tres litros de líquidos por día<sup>1,2,3</sup>.

El trimetoprim inhibe la secreción proximal de creatinina, aumentando el nivel sérico de este biomarcador de IRA. El trimetoprim disminuye la secreción de potasio por ligarse al canal ENaC, responsable por la reabsorción de sodio en los túbulos distal y colector, reduciendo el potencial negativo de la luz tubular. El 85% de los pacientes con SIDA que toman este fármaco en altas dosis desarrollan hiperpotasemia, y de estos, el 10% con riesgo de muerte.

## ANTIFÚNGICOS

### Anfotericina B

La anfotericina B es el principal antifúngico para el tratamiento de infecciones fúngicas profundas. En su formulación habitual, disuelta en desoxicolato, es causa importante de IRA debido a la vasoconstricción renal que induce, además de su interacción con el colesterol de las membranas de las células tubulares, que lleva a la hipopotasemia, hipomagnesemia, poliuria y acidosis tubular renal<sup>13</sup>. La expansión del volumen con suero fisiológico es una medida preventiva importante para la prevención de la IRA en estos casos.

La suspensión de este antifúngico en emulsiones lipídicas tiene efecto preventivo importante con relación al desarrollo de IRA. Un estudio de nuestro laboratorio, en ratones, demostró que la administración de anfotericina B en una emulsión lipídica previene la caída de la filtración glomerular, sin perjudicar el poder fungicida contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Cryptococcus neoformans*<sup>14</sup>. Las formas liposomales de anfotericina son usadas clínicamente cuando los niveles séricos de creatinina alcanzan valores superiores a 1,8 mg/dL.

## ANTIVIRALES

### Aciclovir – Foscarnet – Ganciclovir

La administración endovenosa rápida de aciclovir, particularmente en pacientes deshidratados, favorece la formación de cristales y causa IRA obstructiva<sup>1,2,3</sup>.

Como este antiviral pasó a ser administrado por tiempo más prolongado, se observó que los pacientes que reciben este fármaco desarrollan varios disturbios metabólicos, tales como hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y poliuria. Estas alteraciones ya habían sido descritas con otro antiviral semejante, el foscarnet<sup>15</sup>.

Estudios experimentales en nuestro laboratorio demostraron a través de técnicas de depuración ( $\text{CH}_2\text{O}$  y  $\text{TcH}_2\text{O}$ ) y de microperfusión *in vitro* que el aciclovir altera la reabsorción de solutos en el túbulo proximal y en segmento grueso del asa de Henle, además de inhibir la acción de la hormona antidiurética en el túbulo colector, lo que explica los disturbios hidroelectrolíticos y la poliuria<sup>16</sup>. Adicionalmente, un estudio de hemodinámica renal en ratones, mostró que el aciclovir reduce la filtración glomerular a través de la reducción del flujo sanguíneo renal y disminución del Kf, mientras que el ganciclovir no fue nefrotóxico<sup>17</sup>. Con técnicas de biología molecular, demostramos que el aciclovir disminuye la expresión del transportador Na-P en el túbulo proximal del Na-K-2Cl del segmento espeso del asa de Henle y de aquaporina-2 en el túbulo colector, confirmando los hallazgos anteriores<sup>18</sup>.

## ANTIRRETROVIRALES

Los análogos nucleósidos (AZT, estavudina, didanosina, lamivudina) fueron los primeros fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de los pacientes con SIDA. Estos medicamentos inhiben el ADN polimerasa gamma y producen toxicidad mitocondrial.

Estudios de nuestro laboratorio mostraron que ratones normales tratados con AZT y didanosina no tuvieron caída de la filtración glomerular. Sin embargo, cuando los animales presentaban disturbios metabólicos tales como hipopotasemia e hipomagnesemia, el tratamiento con AZT y didanosina provocó una caída de la función renal. La hipopotasemia es muy frecuente en pacientes con HIV debido a vómitos, diarrea y uso de anfotericina B, así como la hipomagnesemia, debido a la desnutrición y el uso de drogas como anfotericina B,

foscarnet, aciclovir y pentamidina<sup>19</sup>. Estos electrolitos deben ser monitoreados, en pacientes que reciben análogos nucleósidos<sup>20</sup>.

Otro grupo de antirretrovirales es el de los inhibidores de proteasa. Uno de estos fármacos, el indinavir, está asociado a la cristaluria, nefrolitiasis y nefritis intersticial. En animales, este fármaco reduce el flujo sanguíneo renal, con la consecuente caída de la filtración glomerular. Estos efectos son potenciados por el uso de sulfametoxazol-trimetoprim<sup>21,22</sup>. Los pacientes tratados con indinavir presentan menor filtración glomerular, y el uso de sulfametoxazol-trimetoprim está asociado a una mayor caída de la depuración de creatinina. La suplementación con magnesio tiene un efecto protector sobre a vasoconstricción inducida por el indinavir; de esta forma, monitorear los niveles séricos de magnesio es una medida importante en pacientes tratados con este inhibidor de protease<sup>22</sup>.

El antirretroviral más utilizado actualmente es el tenofovir, que es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa. El tenofovir puede causar IRA asociada a la tubulopatía proximal y poliuria. Un estudio de nuestro laboratorio mostró que la administración de este antirretroviral en ratones reduce la expresión del contrantransportador Na-P y del intercambiador Na-H en el túbulo proximal, induciendo hipofosfatemia y acidosis metabólica<sup>24</sup>. Los pacientes tratados con este antirretroviral pueden presentar síndrome de Fanconi. La poliuria se explica, en parte, por la acción del tenofovir en el túbulo colector, que lleva a la diabetes insípida nefrogénica, como se demostró por una menor expresión de aquaporina-2 en animales<sup>24</sup>.

La caída de la depuración de creatinina en ratones que recibieron altas dosis de tenofovir está asociada a una menor expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa. Cuando los animales que recibieron tenofovir fueron tratados con rosiglitazone (agonista del receptor PPAR-gamma), se produjo una reversión parcial de estos efectos colaterales, ya que este fármaco aumenta la expresión de transportadores de sodio en las células tubulares, además de ser vasodilatadora<sup>24</sup>. El uso de rosiglitazone tiene potencial poder para ser medida terapéutica en la IRA y en la tubulopatía inducidas por el tenofovir.

Más recientemente, en un estudio experimental, demostramos que los animales con deficiencia de vitamina D presentan una agudización de la nefrotoxicidad del tenofovir asociado a la hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, debido a una mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al aumento de estrés oxidativo<sup>25</sup>. Como los pacientes con HIV tienen una alta incidencia de hipovitaminosis D, es importante monitorear los niveles de dicha vitamina en este grupo, principalmente en los pacientes tratados con tenofovir.

La asociación de antirretrovirales con antibióticos nefrotóxicos, anfotericina B y aciclovir, es muy frecuente en estos pacientes y contribuye a la alta incidencia de IRA en ellos.

Un estudio clínico de nuestro grupo demostró que la hipomagnesemia está asociada a la mayor mortalidad de la IRA en pacientes con HIV, y es un factor para la no recuperación de la filtración glomerular en esos pacientes<sup>26</sup>.

## QUIMIOTERÁPICOS

La IRA puede ser inducida por varios fármacos antineoplásicos. Uno de los más importantes es la cisplatina, que puede causar necrosis tubular aguda y tubulopatías, por tener un efecto tóxico en las células de los túbulos proximales, segmento grueso del asa de Henle y túbulo colector. El síndrome de Fanconi, acidosis tubular distal, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia y depleción de sodio simulando síndrome de Bartter pueden ocurrir en pacientes tratados con cisplatina<sup>27</sup>. Un quimioterápico semejante a la cisplatina, la carboplatina ha mostrado ser menos nefrotóxica.

La ifosfamida es usada en el tratamiento de tumores sólidos, incluso en niños, y, a ejemplo de la cisplatina, se acumula en el túbulo proximal. El síndrome de Fanconi es frecuente en pacientes tratados con ifosfamida y puede producirse IRA en pacientes bajo el uso de este quimioterápico<sup>1,2,3</sup>.

El metrotrexato puede inducir IRA, mediante el mecanismo de obstrucción tubular, debido a la precipitación de cristales, que es potenciada por un bajo flujo urinario y pH urinario ácido. La expansión del volumen y la alcalinización urinaria son las principales medidas preventivas contra la IRA inducida por éste fármaco<sup>1,2,3</sup>.

## CONTRASTES YODADOS Y A BASE DE GADOLINIO

### Contrastes radiológicos yodados

Los contrastes yodados endovenosos son una causa importante de IRA hospitalaria, la mayoría de las veces reversible, aunque en algunos casos sea necesario el tratamiento dialítico, con una mayor tasa de mortalidad. Varios mecanismos están involucrados en esta nefrotoxicidad. Estas drogas inducen la vasoconstricción de la arteriola aferente, que resulta en hipoxia de la médula renal, factor que precipita la necrosis tubular aguda.

Los contrastes yodados de alta osmolaridad son más nefrotóxicos. Fue demostrado que los contrastes de baja osmolaridad son menos nefrotóxicos, sin embargo, cuando tienen alta viscosidad, son más tóxicos que los de alta osmolaridad<sup>1,2,3</sup>.

Los factores de riesgo bien conocidos de nefrotoxicidad por contraste son la contracción del volumen extracelular, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal, la diabetes mellitus, la administración intraarterial del contraste y la edad avanzada de los pacientes. Otro factor de riesgo es la presencia de hipercolesterolemia<sup>28</sup>, evidenciada en un estudio experimental de nuestro laboratorio y confirmada por meta-análisis.

Un estudio doble ciego en pacientes sometidos a coronariografía y con una filtración glomerular del 50% de lo normal, aproximadamente, demostró que el uso de N-acetilcisteína (600 mg dos veces al día) iniciada dos días antes del examen y mantenida dos días después del procedimiento, aumentó la depuración de creatinina de estos pacientes, en comparación con el grupo placebo, y redujo los niveles de alfa glutatión-S sintetasa (marcador de lesión del túbulo proximal). La excreción urinaria de 15-isoprostano F2 (marcador de estrés oxidativo) aumentó cuatro veces en el grupo placebo y no se alteró en el grupo tratado con N-acetilcisteína<sup>29</sup>. Ambos grupos recibieron expansión con suero fisiológico antes del examen. Este estudio sugiere el potencial efecto benéfico de este antioxidante.

La expansión con suero fisiológico debe ser realizada antes del procedimiento. Algunos estudios sugieren el efecto benéfico de una solución isotónica de bicarbonato de sodio.

En pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen que ser sometidos a la coronariografía de urgencia, la administración de N-acetilcisteína en dosis de 1 200 mg, dos veces al día, se mostró eficaz en la prevención de nefrotoxicidad, redujo la incidencia de edema agudo de pulmón y la mortalidad de los pacientes<sup>30</sup>.

Otros puntos favorables para la administración de N acetilcisteína son la ausencia de efectos colaterales, el bajo costo y la facilidad de administración.

## Gadolinio

Los contrastes a base de gadolinio fueron utilizados en resonancia magnética de pacientes con disfunción renal como sustitución de los contrastes yodados, por ser considerados seguros, hasta que fueron descritos los primeros casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes renales crónicos, asociada al uso de esos contrastes. Los estudios experimentales evidenciaron el efecto nefrotóxico de los contrastes a base de gadolinio. Los estudios clínicos mostraron que el uso de dosis elevadas, la infusión intraarterial y la presencia de disfunción renal son factores de riesgo para su nefrotoxicidad.

La administración de gadolinio en pacientes con enfermedad renal crónica disminuye la capacidad de ligación del hierro, eleva la ferritina e induce la súper saturación de transferrina. El gadolinio puede causar toxicidad directa a los tejidos a través del estrés oxidativo, por la reacción de Fenton (consecuencia de su ligación con el hierro).

Un estudio con modelo de enfermedad renal crónica en ratones demostró que el gadoterato de meglumina agrava la disfunción renal de estos animales y que el uso profiláctico de N-acetilcisteína tiene un efecto protector sobre la filtración glomerular y la cinética del hierro. Estos hallazgos deben ser confirmados en estudios clínicos<sup>31</sup>.

Recientemente, demostramos en un estudio experimental que la hipovitaminosis D es un factor de riesgo importante en la IRA inducida por contrastes yodados y, también, a base de gadolinio. Las dosis de estos contrastes que no alteraron la depuración de inulina de ratones normales indujeron una caída de la filtración glomerular en los animales deficientes en vitamina D, efecto que fue tanto mayor cuanto más prolongada fuera la deficiencia de vitamina D<sup>32</sup>. En exámenes electivos se debe dosificar la vitamina D de los pacientes antes de la administración del contraste y reponer la misma, si fuera necesario, para intentar prevenir la IRA.

## Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

La nefritis intersticial aguda es un proceso inflamatorio del intersticio renal que puede evolucionar a necrosis tubular aguda. Es una posibilidad diagnóstica a ser considerada cuando un paciente con IRA no presenta causa definida para la lesión renal. Las principales causas de la nefritis intersticial aguda inducida por drogas son los antibióticos beta-lactámicos, derivados de sulfa, rifampicina, quinolonas, antiinflamatorios no hormonales,

inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub>. La suspensión inmediata del fármaco es la principal medida terapéutica a ser tomada, y algunos casos se benefician del uso de corticosteroides. La nefritis intersticial aguda puede estar asociada a casos graves de IRA.

## Referencias

1. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(7):1275-1283. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02050309> [Acceso 17 de agosto de 2015]
2. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7:457-468. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147%2FIJNRD.S39747> [Acceso 17 de agosto de 2015]
3. Perazella MA. Toxic nephropathies: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(2):399-409. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.046> [Acceso 17 de agosto de 2015]
4. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(3):141-149. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-001-0795-9> [Acceso 17 de agosto de 2015]
5. Assis SM, Monteiro JL, Seguro AC. L-Arginine and allopurinol protect against cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1997; 63(8):1070-1073. Resumen disponible en: <http://journals.lww.com/transplantjournal/pages/articleviewer.aspx?year=1997&issue=04270&article=00004&type=abstract> [Acceso 17 de agosto de 2015]
6. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3):549-557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000113318.56023.B6> [Acceso 17 de agosto de 2015]
7. Ventura CG, Coimbra TM, de Campos SB, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10):2524-2533. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000030143.73830.3C> [Acceso 17 de agosto de 2015]
8. Seguro AC, Monteiro JL, Rocha A dos S. Efeito imediato da administração de uma simples dose de gentamicina e cefalotina sobre a função renal. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1988; 43(4):180-185.

9. Sassen MC, Kim SW, Kwon TH, et al. Dysregulation of renal sodium transporters in gentamicin-treated rats. *Kidney Int* 2006; 70(6):1026-1037. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001654> [Acceso 17 de agosto de 2015]
10. Hong S, Valderrama E, Mattana J. Vancomycin-induced acute granulomatous interstitial nephritis: therapeutic options. *Am J Med Sci* 2007; 334(4):296-300. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3180a6ec1e> [Acceso 20 de agosto de 2015]
11. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother* 2009; 43(12):1948-1955. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1M277> [Acceso 20 de agosto de 2015]
12. Dezoti Fonseca C, Watanabe M, Vattimo M de F. Role of heme oxygenase-1 in polymyxin B-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(10):5082-5087. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00925-12> [Acceso 20 de agosto de 2015]
13. Yano Y, Monteiro JL, Seguro AC. Effect of amphotericin B on water and urea transport in the inner medullary collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(1):68-74. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/5/1/68.long> [Acceso 20 de agosto de 2015]
14. Dórea EL, Yu L, De Castro I, et al. Nephrotoxicity of amphotericin B is attenuated by solubilizing with lipid emulsion. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(9):1415-1422. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/8/9/1415.long> [Acceso 20 de agosto de 2015]
15. Monteiro JL, De Castro I, Seguro AC: Hypophosphatemia induced by acyclovir. *Transplantation* 1993; 55(3):680-2. Fragmento disponible en: [http://journals.lww.com/transplantjournal/Citation/1993/03000/HYPOPHOSPHATEMIA\\_INDUCED\\_BY\\_ACYCLOVIR\\_.48.aspx](http://journals.lww.com/transplantjournal/Citation/1993/03000/HYPOPHOSPHATEMIA_INDUCED_BY_ACYCLOVIR_.48.aspx) [Acceso 20 de agosto de 2015]
16. Campos SB, Seguro AC, Cesar KR, et al. Effects of acyclovir on renal function. *Nephron* 1992; 62(1):74-79. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000186999> [Acceso 20 de agosto de 2015]
17. Dos Santos M de F, Dos Santos OF, Boim MA, et al. Nephrotoxicity of acyclovir and ganciclovir in rats: evaluation of glomerular hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(3):361-367. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/8/3/361.long> [Acceso 20 de agosto de 2015]
18. Andrade L, Rebouças NA, Seguro AC. Down-regulation of Na<sup>+</sup> transporters and AQP2 is responsible for acyclovir-induced polyuria and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2004; 65(1):175-183. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00359.x> [Acceso 20 de agosto de 2015]
19. Seguro AC, de Araujo M, Seguro FS, et al. Effects of hypokalemia and hypomagnesemia on zidovudine (AZT) and didanosine (ddl) nephrotoxicity in rats. *Clin Nephrol* 2003; 59(4):267-272.

20. Spichler AS, Seguro AC: Electrolyte disturbances may predispose nucleoside analogue-treated AIDS patients to acute renal failure. *Int J Infect Dis* 2004; 8(6):377-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2004.06.002> [Acceso 20 de agosto de 2015]
21. de Araujo M, Seguro AC. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) potentiates indinavir nephrotoxicity. *Antivir Ther* 2002; 7(3):181-184.
22. de Araujo M, Seguro AC.: Vasodilator agents protect against indinavir nephrotoxicity. *Antivir Ther* 2003; 8(4):295-299.
23. Eira M, de Araujo M, Seguro AC. Urinary NO<sub>3</sub> excretion and renal failure in indinavir-treated patients. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(8):1065-1070. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000800009> [Acceso 20 de agosto de 2015]
24. Libório AB, Andrade L, Pereira LV, et al. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74(7):910-918. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.252> [Acceso 20 de agosto de 2015]
25. Canale D, de Bragança AC, Gonçalves JG, et al. Vitamin D deficiency aggravates nephrotoxicity, hypertension and dyslipidemia caused by tenofovir: role of oxidative stress and renin-angiotensin system. *PLoS One* 2014; 9(7):e103055. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103055> [Acceso 20 de agosto de 2015]
26. Santos MS, Seguro AC, Andrade L.: Hypomagnesemia is a risk factor for nonrecovery of renal function and mortality in AIDS patients with acute kidney injury. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(3):316-323. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500002> [Acceso 20 de agosto de 2015]
27. Seguro AC, Shimizu MH, Kudo LH, et al. Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol* 1989; 9(1):59-65. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000167938> [Acceso 20 de agosto de 2015]
28. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. *Kidney Int* 1998; 53(6):1736-1742. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00906.x> [Acceso 20 de agosto de 2015]
29. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7):1803-1807. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh261> [Acceso 20 de agosto de 2015]

30. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Eng J Med* 2006; 354(26):2773-2782. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054209> [Acceso 20 de agosto de 2015]
31. Pereira LV, Shimizu MH, Rodrigues LP, et al. N-acetylcysteine protects rats with chronic renal failure from gadolinium-chelate nephrotoxicity. *PLoS One* 2012; 7(7):e39528. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039528> [Acceso 20 de agosto de 2015]
32. Luchi WM, Shimizu MH, Canale D, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for contrast-induced nephropathy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309(3):R215-222. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00526.2014> [Acceso 20 de agosto de 2015]