

La integridad estructural y funcional renal puede verse comprometida por la exposición a diversos fármacos, medios diagnósticos, tóxicos exógenos y compuestos endógenos. Esto se debe a que el riñón es un órgano muy vulnerable, al estar muy vascularizado, y a su capacidad para concentrar sustancias tóxicas en el túbulo. Estos agentes tóxicos pueden producir nefrotoxicidad por diversos mecanismos, dando lugar a tres lesiones fundamentales a nivel renal: necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y nefritis intersticial crónica. Estas tres entidades pueden tener múltiples etiologías, pero frecuentemente se asocian al uso de fármacos. Cuando la necrosis tubular aguda se produce por agentes nefrotóxicos, los aminoglucósidos y los contrastes iodados son los que con mayor frecuencia se ven implicados. En la nefritis intersticial aguda, los fármacos son los responsables de > 75% de los casos, principalmente los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos y, por último, la nefritis intersticial crónica se ha relacionado principalmente con el consumo crónico de analgésicos.

#### NECROSIS TUBULAR AGUDA

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

#### NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

Se define como una patología inflamatoria que se desarrolla en el intersticio renal y los túbulos renales, que puede cursar con alteraciones en el intersticio, como edema o fibrosis y en los tubulos, como daño tubular agudo o atrofia. Esta a su vez puede dividirse en aguda o crónica. El mecanismo por el cual los medicamentos inducen la nefritis es de carácter inmunológico, puesto que los fármacos se comportan como haptenos que, al unirse a componentes de la membrana basal o de la matriz intersticial, generan una

respuesta inflamatoria que incluye la activación de linfocitos y la alteración de la estructura renal, llevando así al desarrollo de una insuficiencia renal aguda.

#### ENFERMEDAD GLOMERULAR

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

#### ANFOTERICINA B

Es un antifúngico de amplio espectro usado para infecciones severas en pacientes inmunocomprometidos. Su uso se ha extendido en los últimos tiempos por el aumento en las infecciones por hongos y además por un mejor entendimiento de estas infecciones que permiten su diagnóstico temprano. Su uso clínico se ha visto limitado por la nefrotoxicidad que genera, pues este fármaco altera la permeabilidad de la membrana, comprometiendo de esta forma la función tubular y del músculo liso vascular llevando a alteraciones en el transporte tubular y vasoconstricción respectivamente. La reducción del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) conlleva a una menor Tasa de Filtración Glomerular (TFG). La anfotericina B altera la permeabilidad de la membrana fúngica al unirse al ergosterol, con el fin de formar poros que favorezcan la salida de material intracelular fundamental para la viabilidad del hongo.

#### CICLOSPORINA

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

Los mecanismos por los cuales se ha visto relacionada con la inducción de nefrotoxicidad pueden ser inmunológicos y no inmunológicos, a pesar de que su eliminación no es principalmente renal. El uso de este medicamento también se ha visto asociado con una desregulación de los niveles de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador y que ha demostrado tener otros efectos relacionados con la prevención de las alteraciones renales inducidas por este medicamento, pues disminuye la sobreexpresión de factor de crecimiento beta-1. Por otra parte, también se ha demostrado que el uso de este medicamento conduce a una disminución en la expresión de acuaporinas 1-4 y de los transportadores de urea A2, A3 y B, los cuales son esenciales para la adecuada función de la concentración de la orina, llevando así a la alteración de este proceso que se ve evidenciado en el paciente con poliuria, debido a la incapacidad para la reabsorción de agua y un aumento en la excreción de sodio.

## LITIO

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

Se han descrito algunos mecanismos de lesión renal inducido por el litio, los cuales producen una alteración de la función renal relacionada con la duración del tratamiento, la cual es progresiva desde la primera década de la terapia. Existe una acumulación del fármaco en el túbulo colector, que se traduce en una disminución en la capacidad de producción de adenosina en respuesta a un estímulo dado por la vasopresina; por otro lado, la expresión de

acuaporina 2 a nivel del túbulo colector disminuye, alterando la capacidad de concentrar la orina con un concomitante aumento de los volúmenes urinarios y de la sensación de sed en estos pacientes.