

Nefrotoxicidad por uso recreacional de drogas psicoactivas. Reporte de un caso

Nephrotoxicity after recreational drug use. Case report

Gustavo Aroca, Andrés Cadena, Raúl García, Jaro Cepeda,
Fabián Lora, Luisa Grass

Resumen

El uso recreacional de drogas psicoactivas es una práctica generalizada en población de adultos jóvenes en el mundo. Existe evidencia de que los opioides y la cocaína producen toxicidad renal. La necrosis tubular aguda, rhabdomyolysis y la glomerulonefritis focal segmentaria son las presentaciones más comunes. Reportamos un caso de daño renal agudo en un joven después del uso recreacional de alcohol, cocaína y opioides, cuyos hallazgos patológicos son descritos brevemente en la literatura.

Palabras claves: glomerulonefritis focal segmentaria, cocaína, heroína, falla renal, necrosis tubular, abuso de drogas.

Abstract

Recreational drug use is a widespread activity in the young adult population. Cocaine and opioids have well described mechanism for renal toxicity, they include local and systemic toxicity, acute tubular necrosis, rhabdomyolysis and focal segmental glomerulosclerosis are among the most common presentations.

We report a case of acute kidney injury in a young man after the recreational use of alcohol, cocaine and opioids, the pathological findings are described and a brief review of the literature is presented.

Keywords: glomerulonephritis focal segmental, cocaine, heroin, renal failure, tubular necrosis, drug abuse.

Fecha de recepción: 9 de noviembre de 2014
Fecha de aceptación: 15 de febrero de 2015

Médico nefrólogo. Profesor División de Ciencias de la Salud Universidad del Norte. Docente de Medicina Interna. Director de la Clínica de la Costa. Barranquilla (Colombia).

Médico. Docente de Medicina Interna, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

Médico patólogo. Profesor de Patología Universidad del Norte. Jefe de Patología de la Clínica de la Costa.

Médico toxicólogo. Profesor asociado Universidad del Norte, División de Ciencias de la Salud. Docente de Toxicología.

Médico residente (tercer año) de Medicina Interna, Hospital de la Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

Estudiante de Medicina, Universidad del Norte Barranquilla (Colombia).

INTRODUCCIÓN

La cocaína es una sustancia psicoactiva (1) proveniente de la planta *Erythroxylon coca* (2); el alcohol es un producto fermentado (cerveza) o fermentado y destilado como los aguardientes, *whiskey*, coñac, etc., y la heroína (diacetilmorfina) es una sustancia semisintética obtenida a partir de la morfina, la cual es un alcaloide natural del opio. Todas ellas generan adicción (3) y otros efectos tóxicos (4,5) en el organismo (6).

La edad media para el inicio del consumo de alcohol se sitúa en 13 años (IC 95 %, 12,8-13,2), no existen diferencias entre sexos ($p=0,05$) y está asociado con la diversión. Los lugares donde los consumen la mayoría son en bares y discotecas (7).

El grupo etario que se señala consistentemente en diferentes estudios epidemiológicos como el de mayor prevalencia para el consumo de drogas coincide con la adolescencia (8), y en adultos jóvenes, que pueden ser escolares o universitarios, o cuando se inician en su primer empleo; siendo muy importante como hecho incidente en la prevalencia y la frecuencia de uso la baja percepción del riesgo (9) de los efectos del consumo.

Igualmente, es conocido que los consumidores no solo consumen una droga sino varias (10) y no solo una vez (11), sino con una frecuencia individual en un período más o menos prolongado de su vida. Esto facilita la aparición de daños en diferentes órganos y sistemas, siendo determinantes tanto la dosis como la frecuencia de su uso, de un lado, y la vulnerabilidad del orgánica, por el otro.

Los órganos con mayor posibilidad de daño potencial son el cerebro (12), el corazón (13), el hígado (14) y riñón (15).

Es conocido que sustancias psicoactivas como la cocaína y heroína (16) pueden consumirse solas, pero lo más frecuente es que una persona consuma varias, incluyendo la marihuana, y acompañadas con el alcohol (17). Sin descartar que a veces son adulteradas con sustancias que agravan la toxicidad (18). La cocaína suele consumirse en forma recreativa o por motivo de diversión (19), y genera cambios en la personalidad y la conciencia (20).

Presentamos el caso de un joven de 19 años que consumió cocaína, alcohol y heroína por motivos de diversión, lo cual le produjo una severa toxicidad renal que le generó una insuficiencia renal aguda, y fue remitido para su atención a la Clínica de la Costa de Barranquilla.

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años, procedente de San Andrés Islas, remitido a Clínica de la Costa, farmacodependiente hace 4 años, quien había consumido cocaína, marihuana, alcohol y heroína durante 4 días consecutivos, además de tener sexo con múltiples parejas sexuales, sin otro antecedente relevante; presentaba, pérdida del estado de conciencia, con recuperación espontánea no se sabe cuánto tiempo, dado que fue encontrado en la vía pública; además fiebre, escalofríos, astenia, adinamia, disminución del volumen urinario, que motivó su atención en el Hospital de San Andrés.

Exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis con neutrofilia; el parcial de orina fue compatible con infección de vías urinarias y el urocultivo mostró *enterococcus fecalis*.

Se inició tratamiento con ceftriaxona –linezolid. Luego de 3 días evolucionó a sepsis severa de foco urinario con disfunción orgánica múltiple.

tiempo: insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal(anúrica) y edema pulmonar, debido a lo cual requirió soporte ventilatorio.

Laboratorios mostraron: creatinina: 11.9 mg/dl; urea: 383 mg/dl; Bun: 77 mg/dl; acidosis metabólica, potasio: 7.4mEq/l ; sodio: 124; cloro: 99; calcio: 8; glicemia: 94 mg/dl; GOT: 153; GPT: 929; bilirrubina total: 1.7; directa: 0.9; indirecta: 0.8; albumina: 2.9 g/dl; fosfatasa alcalina: 129 U/l; CPK: 1704 U/l; Hb: 10.7 d/dl; hematocrito: 31.7; leucocitos: 20.700; neutrófilos: 87 %; linfocitos: 6 %; plaquetas: 8.9000; INR: 0.99; TPT: 30 seg. Parcial de orina: densidad: 1015; proteínas: 600 mg/dl; nitritos negativos, leucocitos: >60 x c; hematíes: >60 x c; bacterias: ++, células epiteliales escasas, drogas de abuso: positivo para cocaína en sangre.

Con este cuadro clínico ingresó a nuestra unidad de cuidados intensivos con signos vitales: TA: 199/99 mm Hg, FC: 117 x min, FR: 17 x min, T: 37.1 °C, SpO₂: 99 %. Fondo de ojo sin alteraciones, cuello sin ingurgitación yugular, crépitos en ambos campos pulmonares, ruidos cardíacos taquicárdicos, galope por S3, sin soplos, sin megalias ni adenopatías, edema en miembros inferiores grado III.

Se realizó cambio de ceftriaxona por meropenem. Se inició hemodiálisis con requerimientos diarios. La evaluación radiológica inicial mostraba imágenes de ocupación alveolar en ambas bases, con tendencia a consolidación izquierda, signos de edema pulmonar y derrame pleural bilateral. Todos estos hallazgos fueron corroborados por tomografía.

La fibrobroncoscopia mostró como hallazgo patológico mucosa con severo compromiso inflamatorio en todo el árbol bronquial. Requiere ventilación mecánica por 5 días y soporte vasopresor; los hemocultivos y urocultivo a los 5 días fueron negativos, HIV negativo, serología para hepatitis b y c negativos, ecocardiograma: normal, ecografía de vías urinarias: riñones de tamaño normal, vías urinarias sin alteraciones; la evolución radiológica y clínica de sepsis evolucionó hacia la mejoría, pero con persistencia de oliguria, azoados elevados, proteinuria en rango nefrótico 4.544 mg/24h, depuración de creatinina 0.71 ml/min.

Su evolución relevante para clínica fue la siguiente:

Tabla 1.

Evolución en tiempo	Crea Mg/dl	Urea Mg/dl	BUN Mg/dl	Potasio mEq/l	Leu	Hb.	Plt.	Got.	Gpt.	Bil.
1	11.9	383	77	7.4	20.7	10.7	89	153	929	1.7
2	12.7	164	77	5.8	18	10.2	69	103	662	1.5
3	8.6	186	87	3.96	-	-	-	72	462	1.3
4	8.0	149	70	3.35	21	8.4	110	45	134	1
5	7.3	98.4	46	5.4	15.6	9.3	251	45	44	0.7
6	5.6	169	79	5.9	22.5	8.3	191	-	-	-
7	4.77	186	87	4	-	-	-	-	-	-
8	1.79	141	66	4.1	8.3	9.8	457	-	-	-

Se consideró inicialmente que el paciente cursó con insuficiencia renal aguda de origen multifactorial (sepsis, hipovolemia, nefritis tubulointersticial aguda por abuso de cocaína y/oglomerulonefritis); por la proteinuria severa se sospechó una glomerulonefritis primaria vs. secundaria.

Se le realizó biopsia renal, que mostró glomerulonefritis focal segmentaria y proliferación mesangial (figura); se realizaron en total 15 hemodiálisis.

Inició mejoría renal del gasto urinario a los 20 días del ingreso, y presentó creatinina de 1.79 mg/dl y paraclínicos descritos en el ítem 8 de la tabla. Las cifras tensionales mejoraron con uso de ARA II y calcio antagonista.

Fue valorado por equipo de psicología por farmacodependencia; mejoró su estado general y clínico.

Se le dio egreso con recomendaciones y seguimiento por nefrología.

Se ha revisado en consulta de control hospitalaria varias veces durante el mes siguientes después de su egreso y su estado actual es satisfactorio pero con persistencia de la proteinuria, 1,2g.

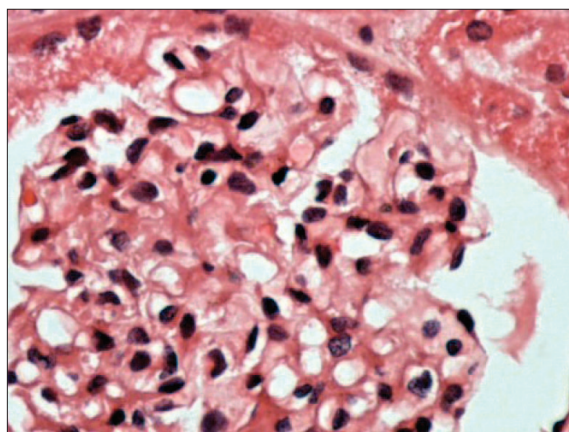


Figura 1. Esclerosis Focal y Segmentaria con proliferación mesangial

DISCUSIÓN

Compromiso del riñón ante la toxicidad orgánica

Cada órgano o sistema tiene funciones específicas que cumplir para mantener la integridad del organismo como un todo, pero puede lesionarse por la interacción con sustancias exógenas o endógenas (21, 22).

El riñón conserva la homeostasis orgánica y regulan el volumen del líquido extracelular, la composición de los electrolitos y el equilibrio ácido básico (23). Son muy vascularizados, y a pesar de que representan el 0,5 % de la masa corporal reciben del 20 al 25 % del gasto cardíaco en reposo, y esto indican que está en contacto con gran cantidad de sustancias químicas circulantes (24).

Pero por excelencia el riñón, es un órgano excretor de sustancias (emuntorial) procedente tanto del exterior, los xenobióticos o sustancias exógenas como de sustancias endógenas producto del metabolismo orgánico (25). Por consiguiente, muchos xenobióticos o los productos de su biotransformación tanto como las sustancias orgánicas o sus metabolitos pueden ser agentes nocivos para el riñón y generar nefrotoxicidad (26).

Estas sustancias ingresan a este por el glomerulo (función de filtración), pasan a los túbulos de la nefrona, donde son concentrados y alcanzan niveles muy altos, mayores que los de ingreso. Igualmente, en el riñón estas sustancias pueden ser biotransformadas: toxicadas o también detoxificadas, acumuladas, reabsorbidas o excretadas (27).

También muchas sustancias de estas pueden ser nocivas por su naturaleza, al igual que por haberse bioactivado en el organismo me-

dianter su bioatransformación, lo cual genera nefrotoxicidad en forma directa por unión a la membrana plasmática o captación celular y en forma indirecta mediante la liberación de mediadores vaso activos o producción de isquemia (28).

El riñón se defiende de la agresión tóxica en forma importante generando reparación o adaptación celular (29), y solo es lesionado cuando estos mecanismos se rebasan. La muerte celular sobreviene por necrosis o apoptosis, dependiendo de la cantidad de la sustancia nefrotóxica que agrede al riñón.

El riñón también sintetiza y libera hormonas como la renina y la eritropoyetina, que son sustancias muy importantes para el organismo, cuya producción se altera cuando es lesionado el riñón (30). En suma, las sustancias nefrotóxicas (31) pueden agredirlo en dos formas: directa e indirecta (32).

Compromiso del riñón ante la agresión de las drogas de abuso (psicoactivas)

En las últimas cuatro décadas se ha producido un aumento desmedido del consumo de drogas psicoactivas, las llamadas “drogas de abuso”, como lo han reportado secuencialmente los Informes de Naciones Unidas (ONU) sobre el problema mundial de la droga (33). Estas drogas incluyen la morfina, la heroína, la cocaína, las anfetaminas, el alcohol y la nicotina y sus adulterantes.

Diferentes estudios desde finales de los años 80 del siglo pasado han reportado los adulterantes que incluyen las presentaciones callejeras de drogas, las cuales pueden causar efectos tóxicos concomitantemente. Los más frecuentemente encontrados son: lidocaína, metacualonas, fenobarbital, noscapina, anfetaminas, procaína, acetilprocaína, metapirile-

no, cafeína, inositol (34, 35) y combinaciones como la del *speedballo chute*, que es una mezcla inyectada de heroína (opiáceos) y cocaína que busca un efecto sinérgico (36, 37, 38); además se han relacionado algunas patologías asociadas, como la infección por VIH y la hepatitis B y C, que generan un amplio espectro lesivo en diferentes sitios orgánicos que incluye un alto potencial nefrotóxico (39,40).

Los estudios que reportan daños de esta naturaleza son más frecuentes desde finales de los años 60 e inicio de los años 70 (41), ya que el uso de drogas para la diversión ha crecido entre adolescentes y jóvenes tanto escolarizados como no escolarizados (42). Particularmente se ha reportado que los universitarios colombianos ostentan una prevalencia alta de consumo de estas drogas para algunas superior a otros universitarios de los países de la Comunidad Andina de Naciones (43).

Los daños esperados por estas drogas son muy variados, y es difícil atribuirlos a una droga específica, ya que los consumidores lo son de varias drogas, las que, como se anotó antes, incluyen diferentes adulterantes, con efectos tóxicos singulares para cada uno, y los modelos animales de investigación son escasos para algunas drogas como la heroína, predominando para estos estudios *in vitro* que señalan cambios evidentes en diferentes grupos celulares renales estudiados; otros estudios para la heroína (44) han reportado glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico, amiloidosis, nefritis intersticial e insuficiencia renal crónica como consecuencia de su consumo. Además, se hace referencia a la heroína como la generadora de la lesión renal, siendo predominante en los consumidores de heroína negra la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y en los consumidores de heroína blanca la glomerulonefritis.

En una revisión crítica sobre la nefropatía crónica en consumidores de cocaína y heroína Jaffey Kimmel (2006) (45) presentan el hecho que en Estados Unidos, país altamente consumidor de opiáceos, la incidencia de esta práctica está en aumento y, concomitantemente ha bajado la prevalencia de nefropatía asociada con heroína. Aseveran que los casos fueron reportados antes de que se vigilara la coexistencia de VIH y hepatitis B y C en los consumidores. Por ello hay tendencia de asociar la fisiopatología de la lesión renal con la cocaína, la cual también consumen concomitantemente y de la que sí hay estudios convincentes en animales.

La cocaína genera cambios hemodinámicos renales, alteraciones en la síntesis y degradación de la matriz glomerular, estrés oxidativo con cambios en el estado *redox* de la matriz glomerular e inducción de la aterogénesis renal (46).

Sin embargo, estudios *in vitro* en cultivos celulares renales de ratas (Singhal, Sharma, Gibbons *et al.* (1997) (47); Singhal, Sharma, Sanwal *et al.* (1998) (48) y Kapasi, Gibbons, Mattana *et al.* (2000) (49) muestran algunos aspectos de la fisiopatología de los efectos de la heroína (opiáceos) sobre el riñón y hacen referencia a su influencia sobre la proliferación de células intersticiales renales y de células de la matriz extracelular, y se encontró tanto un aumento de esta como la acumulación de colágeno tipo I y III en la matriz extracelular, y como consecuencia, la generación de fibrosis extensa dependiente de la dosis.

Igualmente se evidenció la influencia de los opiáceos, tanto morfina como la diacetilmorfina, en la proliferación de fibroblastos mediante la estimulación de genes de crecimiento celular y la lesión de las células mesangiales

por inducción de la producción de superóxidos, lo cual genera un estrés oxidativo que abre el camino a una reacción inflamatoria y la migración de fibroblastos.

Estas evidencias se relacionan bien con los hallazgos en las biopsias de pacientes, dado que la fibrosis intersticial se encuentra presente con frecuencia en pacientes que han llegado a insuficiencia renal crónica. De igual manera, da fundamento al hallazgo de la glomerulosclerosis focal segmentaria secundaria al consumo prolongado de drogas, en particular de opiáceos.

CONCLUSIONES

El caso que presentamos es el de un paciente que ingresó con insuficiencia renal de origen multifactorial asociado al consumo alto y habitual de sustancias psicoactivas (alcohol, cocaína, heroína) que le habían producido un daño renal glomerular, que no había sido diagnosticado previamente.

La cocaína puede ser origen de IRA por rabdomiolisis, por isquemia renal directa por la misma condición de vasoespasmo; en este caso la insuficiencia renal cursó de manera subaguda y podría dar origen a IRC por el daño glomerular previo del paciente.

La clara relación temporal entre el consumo de cocaína y la presentación clínica de los pacientes, junto al aumento del consumo de esa droga en los últimos tiempos en nuestro país, nos obliga a incluirla en el diagnóstico diferencial de todo paciente con crisis hipertensiva e insuficiencia renal.

Conflicto de interés: ninguno.

Financiación: Universidad del Norte.

REFERENCIAS

1. Balanzó X, Martínez R. Urgencias por drogas de síntesis. *Med Integral* 2002;39(7):297-307.
2. Sánchez L, Martiño MJ, Granell J *et al.* Actitud ante lesiones destructivas mediofaciales en pacientes que esnifan cocaína. *Trastornos Adictivos* 2010;12(3):98-101.
3. Miñarro J. Adicción al alcohol y sistema cannabinoide endógeno. *Trastornos Adictivos* 2009;11(2):81-2.
4. Álvarez F. Alcohol y su presencia en el cuerpo humano: el caso del alcohol y el pelo, y la monitorización transdermal continua del alcohol. *Trastornos Adictivos* 2007;9(3):170-1.
5. Estruch R, Sacanella E. Alcohol: ¿tónico o tóxico cardiovascular? (faltan los demás datos)
6. Urigüen L, Callado LF. Cocaína y cerebro. *Trastornos Adictivos* 2010;12(4):129-134.
7. Almazán R, Sousa E, Fernández N, Mate F. Prevalencia y patrones de consumo de alcohol en una población de adolescentes. *Aten. Primaria* 2006;38.
8. Domingo A. Epidemiología del consumo de alcohol y drogas en jóvenes españoles. *Trastornos Adictivos* 2011;13(Supl 1):3-5.
9. Verdejo A, Callado L. Neurodesarrollo adolescente y consumo de alcohol y drogas. *Trastornos Adictivos* 2011;13(Supl 1):1-2.
10. Galicia M, Nogué S, Burillo G. Diez años de asistencias urgentes a consumidores de cocaína en España. (Falta el nombre de la publicación) 2014;143(2). (Debe agregarse las páginas)
11. Guardia J. Neuroimagen y drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2001;3(2):95-110.
12. Madoz A, Ochoa E, Martínez B. Consumo de cocaína y daño neuropsicológico. Implicaciones clínicas. *MedClin (Barc)* 2009;132(14):555-559.
13. Domínguez A, Abreu P, Enjuanes C, Blanco G, Pérez M, Burillo G. Estrés oxidativo y marcadores de inflamación en pacientes con síndrome coronario agudo consumidores de cocaína. *MedClin (Barc)* 2010;134(4):152-155.
14. Jiménez M, Marín D, Santaella I, Olmedo R. Hepatotoxicidad inducida por cocaína. *MedClin (Barc)* 2008;130(7):277-9.
15. Álvarez M, Mirpuri P, Pérez A. Rabdomiólisis asociada al consumo de cocaína. *Semer-gen* 2012;38(2):102-106.
16. Ramírez V, Llorens N, Bravo M, Barrio G, Valderrama J, Sánchez A. Encuesta a personas admitidas a tratamiento por abuso o dependencia de heroína o cocaína, 2003-2004. *Trastornos Adictivos* 2007;9(4):247-59.
17. Ávila J, Villa R. Presentación de diferentes trastornos psicopatológicos en la dependencia de alcohol y cocaína. *Trastornos Adictivos* 2007;9(4):279-83.
18. Ventura M, Caudevilla F, Vidal C. Cocaína adulterada con levamisol: posibles implicaciones clínicas. *MedClin (Barc)* 2011;136(8):365-368.
19. González C. Uso recreativo de la cocaína. De la diversión a la adicción. *Offarm* 2009; 8(1). (Debe agregarse las páginas)
20. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Ignacio Basurte, Morant C, Ochoa E, Poyo F, Babin F. Abuso o dependencia a la cocaína y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de la patología dual. *RevPsiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2013; 6(3):121-128.
21. Balanzó X, Martínez R. Urgencias por drogas de síntesis. *Med Integral* 2002;39(7):297-307.
22. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol* 2012 Apr;2(2):1303-53.
23. Staruschenko A. Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. *Compr Physiol* 2012;2:1541-84.
24. Chade AR. Renal Vascular Structure and Renal Refaction. *Compr Physiol* 2013 Apr;3(2):817-31.
25. Barret. *Ganong's review of Medical Physiology*, 24th ed. McGraw-Hill; (debe agregarse las páginas)

26. Omiecinski CJ, VandenHeuvel JP, Perdew GH, Peters JM. Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities. *Toxicol Sci* 2011 Mar;120(Supl 1):S49-S75.
27. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, Bile Acid, and Cholesterol Transporters: Function and Regulation. *Pharmacol Rev* 2010 Mar;62(1):1-96.
28. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati SM. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrol* 2005 Sep 22;6:10.
29. Ghayur A, Margetts PJ. Transforming growth factor-beta and the glomerular filtration barrier. *Kidney Res Clin Pract* 2013;32(1):3-10.
30. Fisher JW. *Kidney hormones*. Academic Press; 1986.
31. Akkina SK, Ricardo AC, Patel A, Das A, Bazzano LA, Brecklin C *et al*. Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. *Translational Research* 2012 Dic;160(6):391-8.
32. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [en línea]. 2012 abril [fecha de acceso 26 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c110041>
33. UNODOC (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito). Resumen Ejecutivo-Informe Mundial Sobre las Drogas 2014 [en línea]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603_spanish.pdf
34. Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A, Syed Q, Bellis M. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. *Drug Test Anal* 2011 Feb;3(2):89-96.
35. Cunningham EE, Venuto RC, Zielezny MA. Adulterants in heroin/cocaine: implications concerning heroin-associated nephropathy. *Drug Alcohol Depend* 1984 Sep;14(1):19-22.
36. Gomez J1,(favor, aclarar qué significa J1) Rodriguez A. An evaluation of the results of a drug sample analysis. *Bull Narc* 1989;41(1,2):121-6.
37. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* 2003 Jan;98(Issue1): 7-22.
38. Pattison L, Bonin K, Budygin E. Speedball induced changes in electrically stimulated dopamine overflow in rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 2010, Feb-March;60 (issues2-3)2011, 312-317.
39. Schulden JD, Lopez MF, Compton WM. Clinical Implications of Drug Abuse Epidemiology. *Psychiatric Clinics of North America* 2012 June;35(2):411-23.
40. Khalsa JH. Medical consequences of drug abuse and co-occurring infections: a brief review. *American Journal of Infectious Diseases* 2007;3(4):184.
41. Dettmeyer RB, Preuss J, Wollersen H, Maeda B. Heroin associated nephropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4:19-28.
42. ODS, MINJUSTICIA, MINSALUD, CICAD-OEA, INL. Estudio Nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, 2013. Disponible en: http://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf.
43. Secretaría General de la Comunidad Andina. Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria-Informe Colombia, 2012 [en línea]. Disponible en: <http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/destacados/CO03542012-ii-estudio-epidemiologico-andino-sobre-consumo-drogas-poblacion-universitaria-informe-colombia-2012-.pdf>
44. Balparada Arias JK. Enfermedad renal crónica asociada a diacetilmorfina (heroína). *IATREIA* 2008 Dic; 21(4): 406.
45. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jul; 1(4):655-67. Epub 2006 Jun 21.

46. Song B-J, Moon K-H, Upreti VV, Eddington ND, Lee IJ. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010;11(5):434.
47. Shingal PC, Sharma P, Gibbons N, Franki N, Kapasi A, Wagner JD. Effect of morphine on renomedullary interstitial cell proliferation and matrix accumulation. *Nephron* 1997; 77: 225-234.
48. Shinghal PC, Sharma P, Sanwal V, Prasad A, Kapasi A, Ranjan R et al. Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts. *Kidney Int* 1998; 53: 350-357.
49. Kapasi AA, Gibbons N, Mattana J, Singhal PC. Morphine stimulates mesangial cell TNF-alpha and nitrite production. *Inflammation* 2000; 24: 463-476.