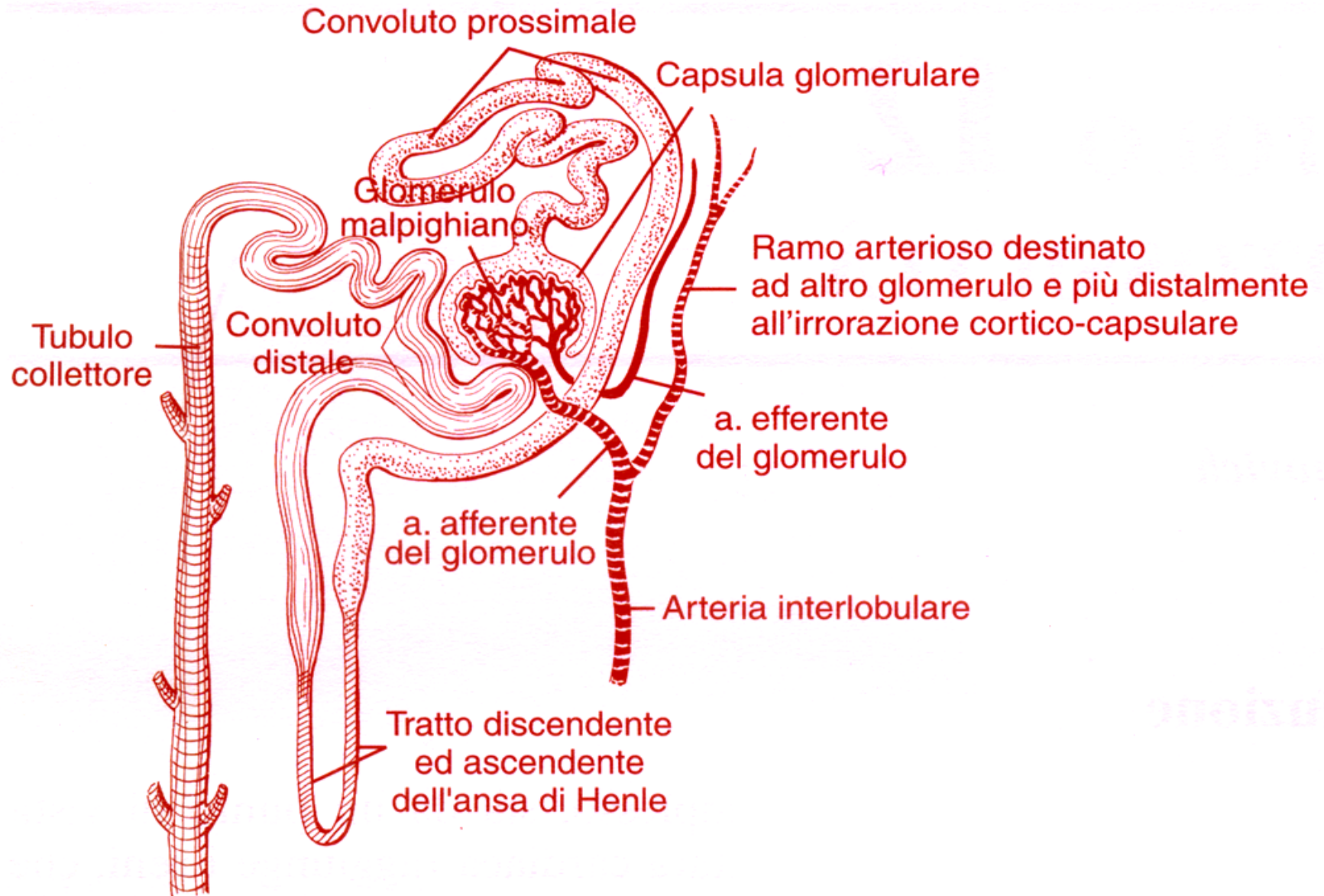


STRUTTURA DEL NEFRONE



EFFETTI TOSSICI SULL'APPARATO RENALE

Il rene è spesso bersaglio delle sostanze tossiche alle quali può risultare esposto.

Il sistema renale è particolarmente vulnerabile dato l'alto apporto di sangue e conseguente elevato apporto ematico del farmaco.

Un'alterazione nella sua funzionalità porta ad ampie ripercussioni nell'organismo, tenendo presente che il rene svolge fondamentali azioni nell'organismo:

- **capacità di concentrare e processare i costituenti del filtrato glomerulare (funzione escretoria)**

- **ruolo significativo nella regolazione della omeostasi corporea: è il principale organo coinvolto nella regolazione del volume e della composizione elettrolitica del liquido extracellulare**

- **è uno dei principali siti di sintesi di ormoni che influenzano l'organismo in modo vario, quali la **ERITROPOIETINA** [Ormone responsabile della produzione e maturazione degli eritroblasti, secreto dalle cellule peritubulari nel tubulo prossimale renale ed in piccola parte nel fegato, usata proprio in caso di anemie da disturbi renali cronici o da chemioterapia antitumorale], la **RENINA** (secreta dalle cellule juxta glomerulari), diversi **PROSTANOIDI** e **CHININE**.**

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE

- Misura del colore, del volume urinario, dell'osmolarità

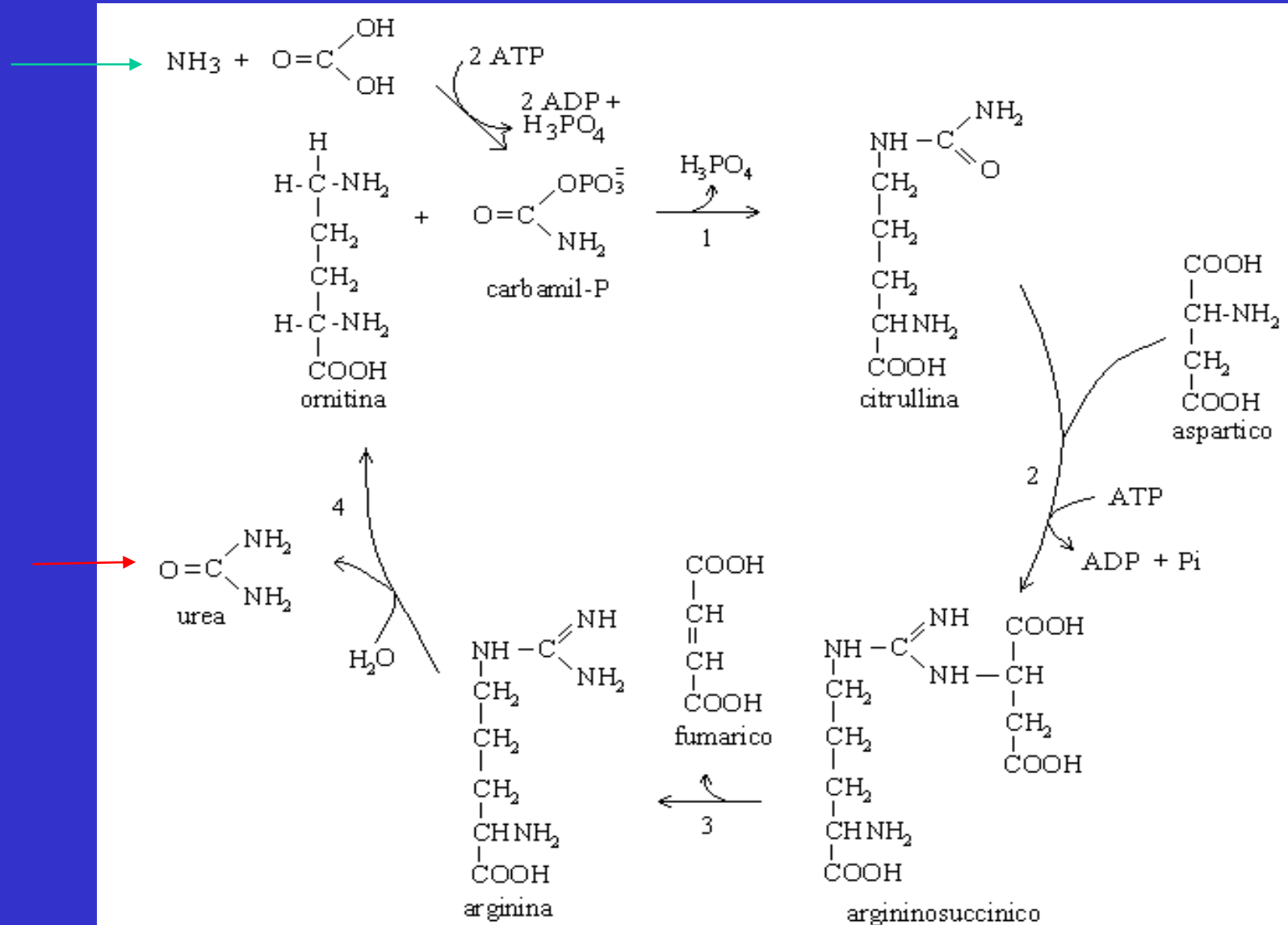
Tuttavia in genere gli effetti più comuni che si riscontrano in seguito a danno renale indicano una diminuzione della escrezione urinaria ciò che comporta un:

✓ aumento dei livelli ematici di azoto ureico (Blood Urea Nitrogen BUN) **L'urea proviene dalla deaminazione degli aminoacidi che porta prima alla formazione di ammoniaca e quindi l'ammoniaca viene detossificata nel fegato per formare urea nel processo detto urogenesi)**

✓ aumento dei livelli ematici di creatinina nel sangue [Creatinina = anidride ciclica della creatina]. Viene eliminata in maniera abbastanza costante in un individuo in maniera correlata alla sua massa muscolare, in genere 15-25 mg/Kg/24 ore. Tutta la creatinina prodotta viene eliminata attraverso il rene (quasi esclusivamente per filtrazione, una piccola quota per secrezione, no assorbimento)

I farmaci sono in grado di provocare praticamente tutte le più importanti sindromi renali e particolarmente sindrome nefritica e nefrotica, insufficienza renale acuta e cronica, uropatia ostruttiva e difetti nella funzione tubulare.

•La produzione di urea avviene quasi esclusivamente nel fegato; successivamente raggiungerà per via ematica i reni, dove verrà **escreta tramite le urine**. Il *ciclo dell'urea* inizia all'interno dei mitocondri degli epatociti, ma **tre tappe avvengono nel citoplasma**.



- **CREATININA PLASMATICA E CLEARANCE VIRTUALE.**
- La creatinina viene prodotta dall'organismo a ritmo costante, dalla conversione epatica della creatina muscolare.
- Clearance Cr.= Cr. Urinaria(mg%) X Vol. urine(ml/min) / Creat. Plasm. (mg%)
- **Accuratezza del dosaggio ed escrezione urinaria giornaliera.**
- **Uomo 20-25 mg/kg**
- **Donna 15-20 mg/kg**
- **Entro ampi limiti di filtrato glomerulare la eliminazione giornaliera di cr. È costante, quindi prevedibile e riproducibile.**
- **Una sua riduzione indica raccolta incompleta delle urine.**
- **La creatinina non è un marker ideale perché il 15-20% della creatinina urinaria è secreto dai tubuli, attraverso una specifica pompa.**
- **Quindi la clearance della creatinina è sovrastimata a causa dell'apporto 'extra' della secrezione tubulare.**
- **Tuttavia anche la creatinina plasmatica è sovrastimata del 15-20% (metodo dell'acido picrico che dosa altri cromogeni: glucosio, acetacetato, piruvato, acido urico, e alcune proteine plasmatiche)**

- **CREATININEMIA E BUN**
- **La creatininemia non è influenzata dall'apporto giornaliero di proteine, come succede invece all'urea.**
- **Es: prelievo di sangue dopo poche ore da un pasto proteico.**
- **Inoltre BUN può essere il marcatore di altre patologie non renali:**
- **-emorragia digestiva.**
 - **cirrosi epatica.**
 - **Ipercatabolismo.**

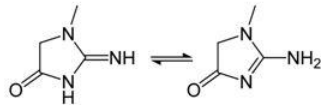
MARKERS DANNO RENALE: La creatinina

- La creatinina è un **prodotto di degradazione della creatina muscolare** che avviene a velocità costante.
- È principalmente filtrata dai reni, senza essere riassorbita pertanto il suo **livello nel sangue rimane costante ed è usato come indicazione dell'attività renale.**

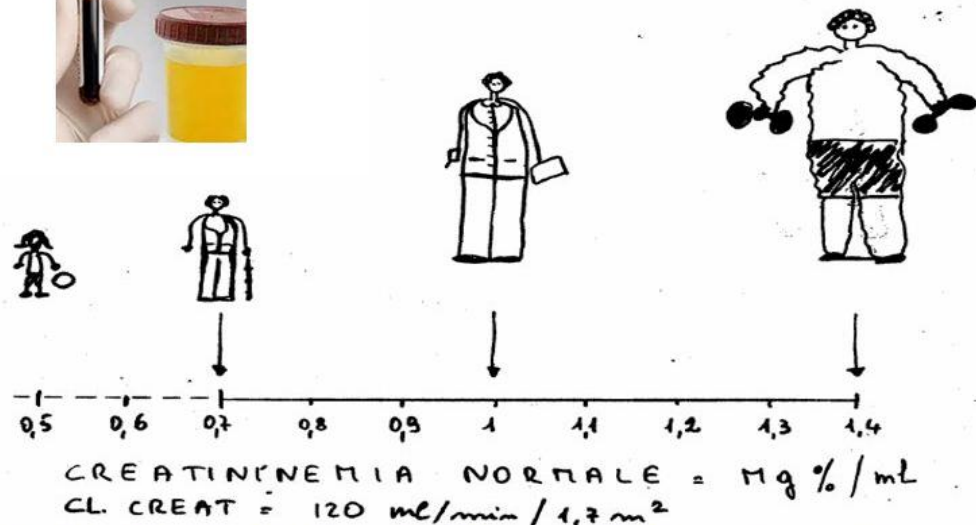
Valori normali

Donna 0,5 a 1,0 mg/dL

Uomo 0,7 a 1,2 mg/dL



la creatinina è fuorviante:



Livelli di creatininemia di 1,4 mg/dl possono essere normali per un atleta robusto, mentre un valore di 0,9 mg/dl può essere indice di ridotta funzionalità renale in una donna anziana. Più indicativo del livello di creatinina in sé, è il suo andamento nel tempo.

CREATININEMIA

Valori di riferimento; il laboratorio dà, purtroppo, per tutti: 0,7-1,3 mg/dl

Creatinina: prodotta nei muscoli, eliminata dal rene
A pari funzione renale, i soggetti con maggiori masse muscolari hanno una creatininemia maggiore

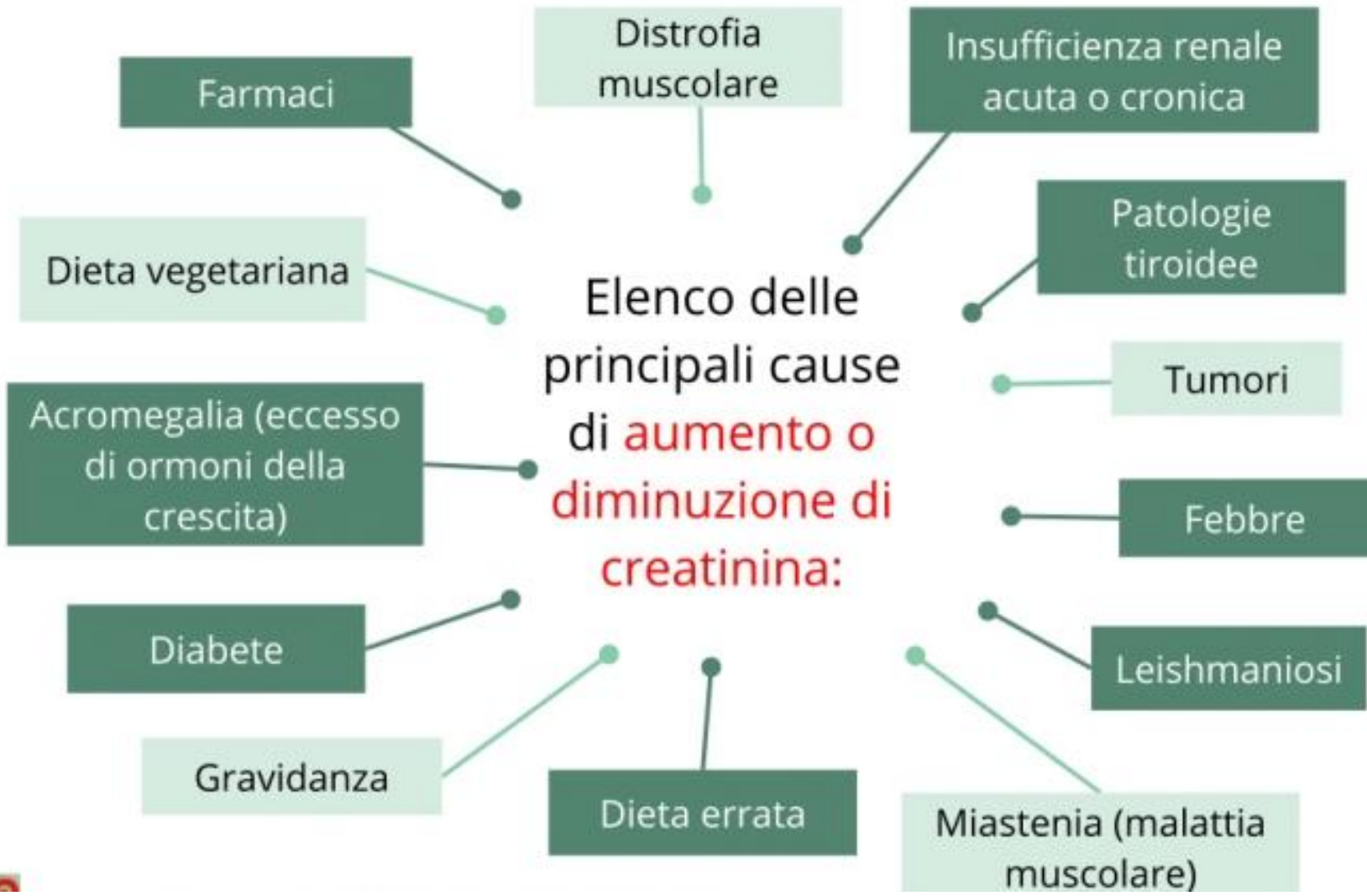
Bambini* <4 aa:	0,3 - 0,6 mg/dl	} cresce al crescere dell'età, per ↑ masse muscolari
Bambini* 4-10 anni	0,5 - 0,8 mg/dl	
Adolescenti	0,5 - 1,0 mg/dl	} cresce al crescere delle masse muscolari
Donne (<40 anni)	0,6 - 1,0 mg/dl	
Uomini (<40 anni)	0,8 - 1,3 mg/dl	

Gravide: 0,5-0,7 mg/dl

Variabile	n (range)
Creatinina Sierica	8.4 (3.1 - 14.8) mg/dl
BUN	118.83 (52 – 264) mg/dl

CAUSE CREATININA ALTA

CAUSE CREATININA BASSA



PATOLOGIE RENALI

*Glomerulonefrite [sindrome nefritica]

Malattia infiammatoria da:

↳ da infezioni

↳ da farmaci (sali oro e mercurio)

Causata da:

↳ ostruzione rete capillare e successivamente intero nefrone

↳ da proliferazione endotelio vasale ed epitelio capsula (Il lume dei capillari viene progressivamente ostruito da cellule endoteliali proliferanti e viene al tempo stesso compresso dall'esterno da cellule epiteliali che si accumulano fra la capsula del Bowman ed il gomitolo capillare). →

Consequente riduzione superficie filtrante e ridotta funzione tubulare: iperazotemia, ritenzione acqua e sali ⇒ ipertensione edemi, oliguria, proteinuria, ematuria, nausea, vomito, malessere, anoressia

Guarigione completa entro alcune settimane

Talora cronicizzazione glomerulonefrite cronica uremia

*Sindrome nefrotica

Grave proteinuria da aumento dimensioni dei poro-canali membrana basale glomeruli: → **grave proteinuria ed edemi** anche diffusi. (proteine nel filtrato passano da livello base di 0.3 mg/ml a 2-3 mg/ml)

⇒ Perdita soprattutto di albumine oltre 3,5 g/die da cui:
minore pressione osmotica del plasma → l'acqua va dal sangue ai tessuti interstiziali → edemi; ridotto volume sangue (**ipovolemia**) → ipotensione; insufficienza renale → maggiore tossicità da farmaci → bilancio azotato negativo

Ma anche perdita di **immunoglobuline**, transferrina e ceruloplasmina [la ceruloplasmina è una α -globulina contenente rame. Ha attività ossidasica, forse è un enzima. Da 16 a 32 mg/100 ml plasma; aumenta in gravidanza e schizofrenia, diminuisce in caso di nefrosi]

⇒ Perdita immunoglobuline porta a minore resistenza infezioni

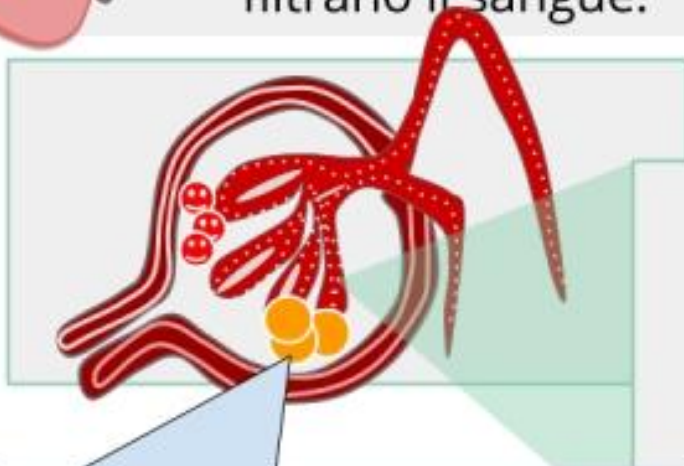
⇒ Riduzione volume attivazione renina-angiotensina-aldosterone porta a trattenere il sodio.

Talora da glomerulonefriti croniche

Come si sviluppa la **glomerulonefrite**?



Nei Reni sono presenti i Nefroni composti dai Glomeruli, capillari nella capsula di Bowman, che filtrano il sangue.



Proteine e globuli rossi riescono a passare nella capsula di Bowman e finiscono nelle urine.

Quando vi è un'infezione i pori dei capillari si allargano.



Tale anomalia causa danni **al glomerulo** e **compromissione della filtrazione renale**.



*Nefropatie tubulo-interstiziali

Forme infiammatorie connettivo interstiziale con:

- Edemi e infiltrazione globuli bianchi.
- iperazotemia, oliguria acuta, ematuria, leucocituria, enzimuria
- reazioni allergiche: febbre-artralgie-eruzioni cutanee-eosinofilia

Spesso come conseguenza può portare a insufficienza renale

✓ **Forme acute da infezioni e da ipersensibilità da farmaci**
(Pielonefriti acute)

✓ **Forme croniche da infezioni** (Pielonefriti croniche)

Numerosi possono essere i farmaci responsabili di queste nefropatie interstiziali ad esempio: varie penicilline, rifampicina, cefalosporine, diuretici, cimetidina, allopurinolo, FANS

***Necrosi tubulare:**

✓ Da ischemia renale protratta o da farmaci o sostanze tossiche

Consequente insufficienza renale → anuria (mancata formazione di urina) o oliguria grave (marcata riduzione della produzione di urina) → uremia (sangue nell'urina)

Possibile rigenerazione entro 2-3 settimane. Talora necessità di dialisi

***Insufficienza renale ed uremia (accumulo nel sangue di urea)**

Insorgenza:

- rapida (acuta) in 2-7 giorni da necrosi tubulare**
- graduale (cronica) da glomerulonefriti**

Caratterizzata da:

→ Marcata oliguria od anuria

→ aumento liquidi corporei

→ edema e ipertensione

→ aumento BUN e creatinina

→ diarrea, vomito ed anoressia

→ Insufficienza respiratoria, decadimento mentale, letargia, confusione, coma e morte

Cautela nell'uso dei farmaci

*Calcoli renali (Urolitiasi)

Calcoli od ostruzione vie urinarie da varie cause e da farmaci

Composizione varia: fosfati-ossalati-carbonati di calcio o urati o farmaci

Se i calcoli si fermano nella Pelvi renale →ematuria o infezioni (tipico per calcoli di grosse dimensioni)

Se i calcoli piccoli si spostano negli Ureteri →colica renale (per ostruzione degli ureteri)

Effetto farmaci su tests di funzionalità renale

I clinici in genere per monitorare la funzionalità renale di routine usano valutare la concentrazione ematica di urea [azoto ureico nel siero 10-20 mg/100 ml. BUN] e di creatinina [creatinina 0,7-1,5 mg/100 ml] che normalmente mantengono dei valori abbastanza costanti.

Certi farmaci possono tuttavia alterare queste misure senza in realtà modificare la funzionalità renale

➤ **Aumento BUN da corticosteroidi e tetracicline**

➤ *Aumento creatinina da trimetoprim e cimetidina*

***Corticosteroidi:** Questi farmaci fisiologicamente presentano un'azione volta a:

- stimolare la formazione di glucosio (Aumento della gluconeogenesi)

- far diminuire la sua utilizzazione periferica (Diminuita utilizzazione e captazione del glucosio), da cui iperglicemia

- promuovere l'immagazzinamento di glucosio come glicogeno

I glucocorticoidi promuovono la gluconeogenesi mediante azioni periferiche ed a livello epatico:

- a livello periferico promuovono la mobilizzazione di aminoacidi a livello di vari tessuti (**azione catabolica**) con

diminuzione della sintesi proteica ed aumento della degradazione proteica: → da cui riduzione della massa

muscolare - osteoporosi con diminuzione della matrice proteica ossea - assottigliamento della cute - bilancio azotato negativo

- **gli aminoacidi recuperati vengono indirizzati al fegato dove fungono da substrato per gli enzimi coinvolti nella produzione**

del glucosio e del glicogeno, da cui aumento della BUN

***Tetracicline:** possono dare origine ad un aumento della concentrazione ematica di urea in pazienti con funzionalità renale normale attraverso il loro effetto **anti-anabolico**.

Altri farmaci possono portare ad un aumento dei livelli ematici di creatinina, senza che si sia verificato un danno renale:

***Trimetoprim e cimetidina:** possono dare aumento della creatinina plasmatica senza in realtà variare il **GFR**, probabilmente impedendo la secrezione tubulare della creatinina, in quanto competono per il carrier.

La creatinina è l'anidride ciclica della creatina, che viene eliminata nelle urine alla velocità di 1-4 g/die, in quantità abbastanza costante in un individuo e correlata alla sua massa muscolare. Viene ultrafiltrata ed anche escreta attivamente. Deriva dalla creatina, costituente importante del muscolo scheletrico dove funge da carrier per un legame altamente energetico con il fosforo (fosfocreatina).

Conoscere questi dati è importante in caso di trapianto renale dove la diagnosi di rigetto si affiderà grandemente proprio ai cambi delle concentrazioni plasmatiche di creatinina

DANNI RENALI DA FARMACI

I farmaci possono compromettere la funzionalità renale in una maniera imprevedibile (reazioni di tipo B) ed in modo prevedibile dal punto di vista farmacologico (reazioni di tipo A).

In quest'ultimo caso ciò può avvenire in 3 modi fondamentali:

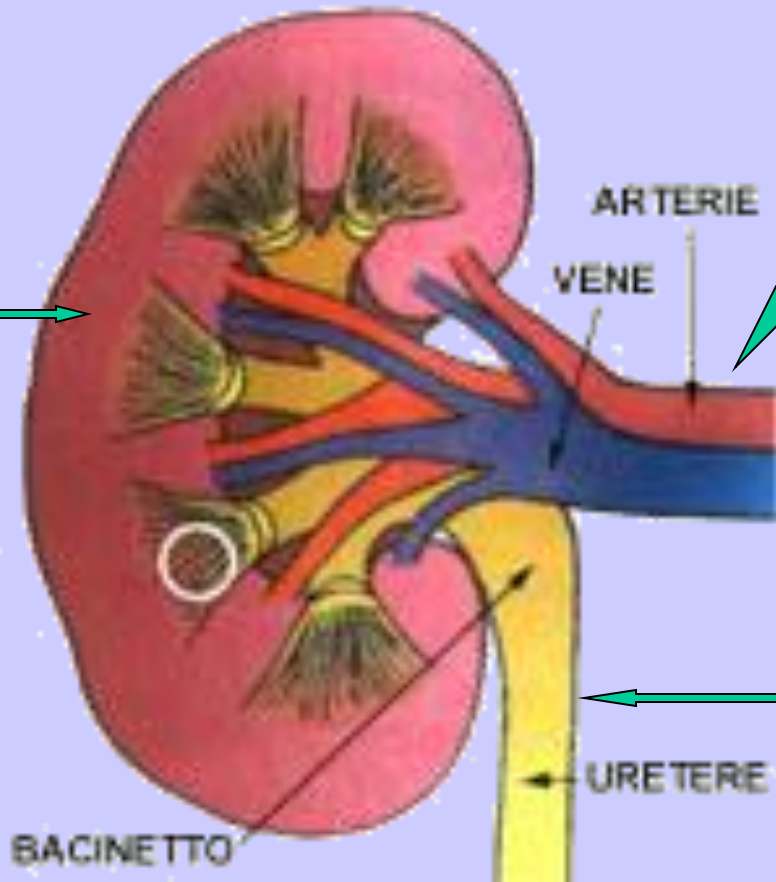
***riducendo il grado di filtrazione glomerulare (GFR)**

***Danneggiando il tubulo renale o più genericamente la struttura del rene**

*** Ostruendo il deflusso dell'urina**

IRA pre-renale

IRA renale



IRA post-renale

*Farmaci che riducono IL GRADO DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (GFR)

-Diuretici:

Soprattutto i **diuretici dell'ansa**, se usati in maniera eccessiva, riducono il grado di filtrazione glomerulare dal momento che portano alla deplezione del fluido extra cellulare; ciò è evidenziato dall'aumento **dell'urea ematica** e più tardi dei livelli **di creatinina**. **Quindi** aumento BUN e creatinina →insufficienza renale (rara).

Recupero da riduzione dose.

Pericolosa brusca sospensione porta ad un aggravamento dell'edema per un effetto antidiuretico rebound: edema idiopatico

-Farmaci antiipertensivi:

Tali farmaci, riducendo la pressione, dovrebbero ridurre il flusso plasmatico renale e quindi la filtrazione glomerulare, ma in pratica questo non rappresenta un problema purchè la pressione sia ridotta a livelli normali.

Tuttavia il controllo dell'ipertensione nella sua fase iniziale può risultare in un deterioramento transitorio della funzione renale, che però è spesso seguito da un miglioramento.

Metildopa, clonidina e minoxidil → scarso effetto riduzione GFR

Beta-bloccanti → riduzione flusso renale → riduzione GFR

ACE inibitori → ridotta funzionalità renale in caso di stenosi renale bilaterale. **Questo avviene poichè tali farmaci bloccano la formazione di angiotensina II che è necessaria per costringere l'arteriola glomerulare efferente e mantenere una adeguata filtrazione glomerulare.**

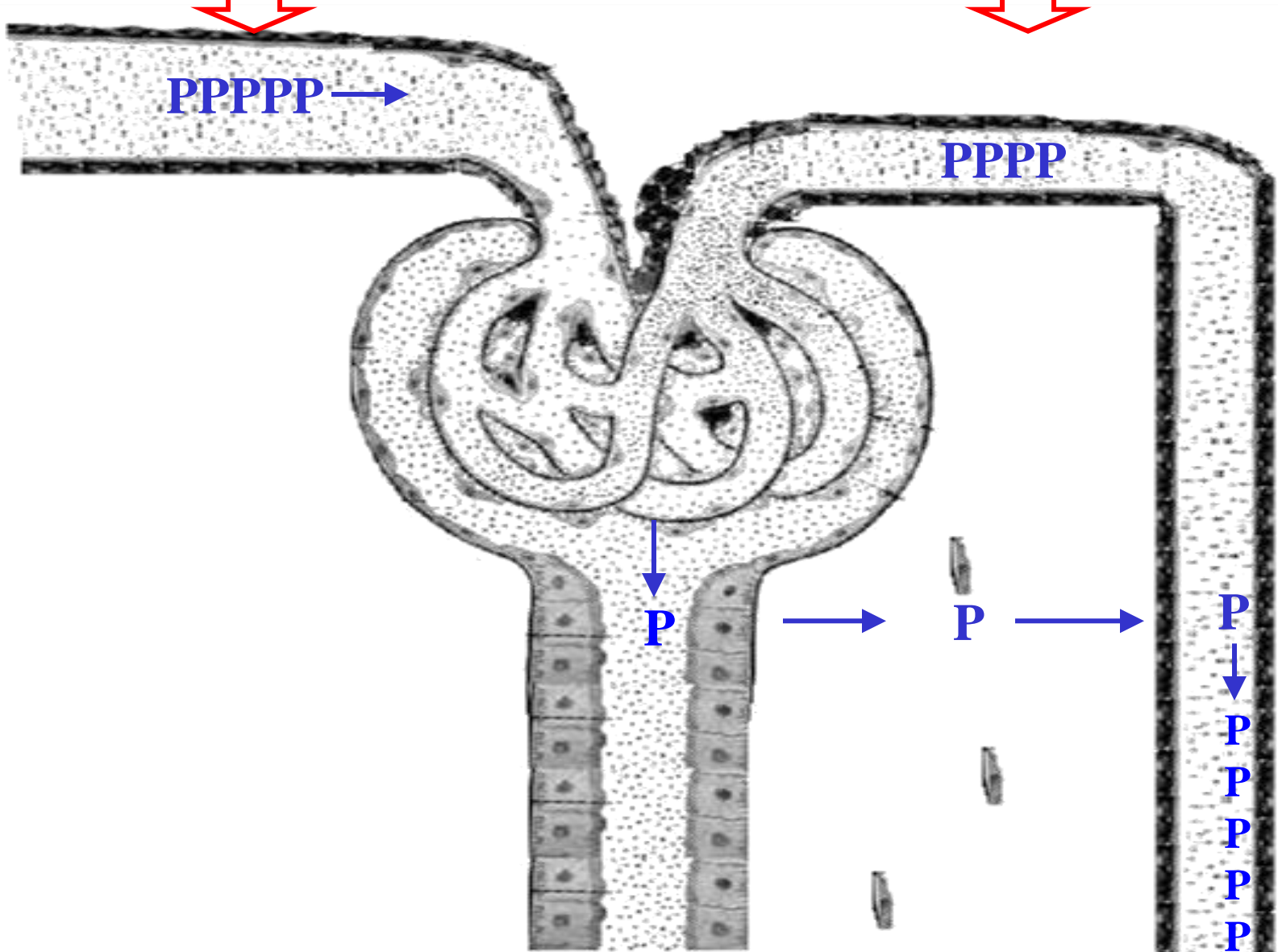
-Salicilati e FANS: possono causare ritenzione di sali e di acqua e acuta riduzione nella funzionalità renale **nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o ipovolemia** per blocco della sintesi delle PGs (vasodilatatrici) e quindi prevalenza della vasocostrizione da catecolamine ed angiotensina II.

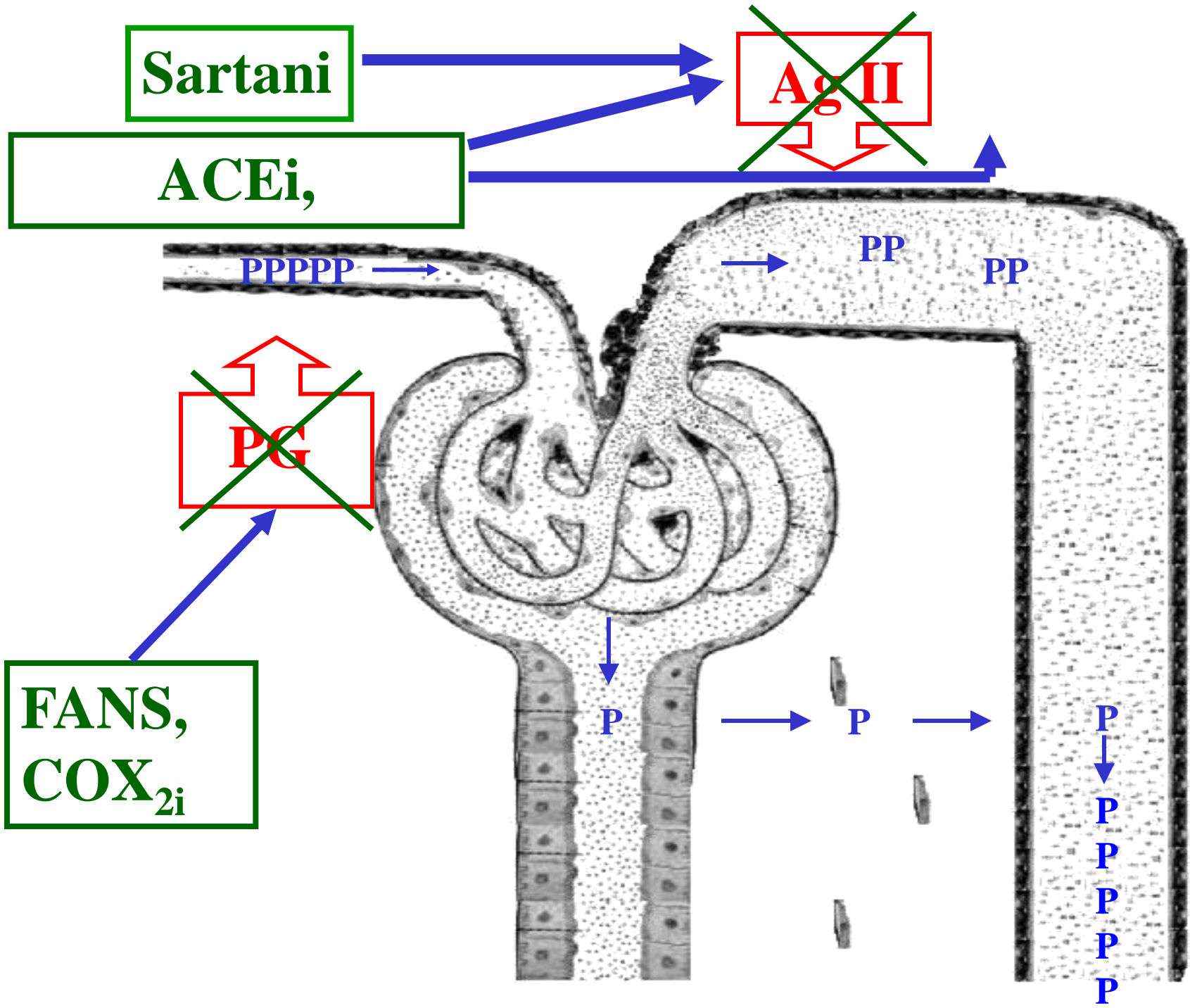
Flusso

PG

Pressione capillare

Ag II





FARMACI CHE AGISCONO ALTERANDO IL TUBULO RENALE O LA STRUTTURA RENALE IN GENERE

Vi sono alcuni farmaci sicuramente e significativamente nefrotossici che tuttavia hanno una tale efficacia da renderli ugualmente usabili.

***Amfotericina B:**

Nefrotossico per intero nefrone

E' stato riportato che nel 75-85% dei pazienti trattati con amfotericina B si manifesta una disfunzione renale caratterizzata da:

-iperazotemia associata a riduzione in GFR

-ipokaliemia e acidosi tubulare

-compromessa capacità di concentrare l'urina (resistente alla vasopressina) con conseguente poliuria (diabete insipido nefrogenico).

La tossicità è dose-dipendente:

transitoria (peggiorata aminoglicosidici e ciclosporina)

permanente (rara) se dose totale > 3-4 g.

Meccanismi tossicità:

***Vasocostrizione arteriole renali e quindi minore afflusso di sangue ai glomeruli (minore GFR) (>ingresso Ca muscolatura vasi)** Non è noto l'esatto meccanismo che media la vasocostrizione renale, tuttavia è stato ipotizzato che tale vasocostrizione sia mediata da un aumento dell'ingresso del calcio nella muscolatura liscia vasale (la contrazione della muscolatura liscia è fortemente condizionata dall'entrata di calcio nelle cellule). **Il verapamil infatti impedisce completamente la vasocostrizione indotta da amfotericina.**

***Aumentata permeabilità tubuli prossimale e distale (poliuria) (colesterolo?)** La tossicità tubulare riflette probabilmente l'interazione diretta di questo antibiotico polienico con il colesterolo legato alle membrane, formando di conseguenza dei canali permeabili ai piccoli soluti ed agli ioni. Questo effetto della amfotericina potrebbe spiegare l'incapacità del rene a concentrare i soluti ed a mantenere il bilancio acido-base osservato in caso di tossicità da amfotericina.

* **Ciclosporina A**

Peptide ciclico da *Tolypocladium inflatum* (fungo) **agente immunosoppressivo di elezione x trapianti d'organo**

Forte tossicità renale (25-75%) dose-correlata e reversibile, ma spesso necessario modificare terapia o sospendere

Manifestazioni cliniche di nefrotossicità:

✓ **Disfunzione renale acuta con**

→ **riduzione GFR**

→ **aumento BUN e creatinina [Dubbio diagnostico], forse da vasocostrizione renale [PGs]**

⇒ **non chiaro se anche effetto diretto**

✓ **Vasculopatia acuta o Microangiopatia trombotica (più raramente)**

⇒ **con depositi proteici circolari (che stanno sulla parete)**

⇒ **riduzione sino ad occlusione dei vasi**

✓ **Nefropatia cronica con fibrosi interstiziale**

Può verificarsi dopo terapia > 12 mesi con:

⇒ **leggera riduzione GFR**

⇒ **arteropatia - sclerosi glomerulare - atrofia tubulare**

⇒ **possibilità di insufficienza renale**

meccanismo sconosciuto

***Tiazidi (clorotiazide):**

necrosi tubulare comune a tutte le tiazidi (no in paz. neuropatici)

*** Cisplatino:**

Potentemente nefrotossico. Tossicità dose-limitante

Somministrazione parenterale lenta e diuresi forzata (mannitolo)

Colpiti tubulo contorto prossimale - distale - dotto collettore. Nei pazienti il danno renale può persistere sino a più di 12 mesi dopo il trattamento, segno che il cisplatino può provocare un danno duraturo ed irreversibile ai reni.

Segni di tossicità:

✓ riduzione GFR

✓ Aumento BUN e creatinina ed enzimuria

✓ Forti disturbi elettrolitici: ipomagnesemia e ipocalcemia, ipokaliemia e ipofosfatemia

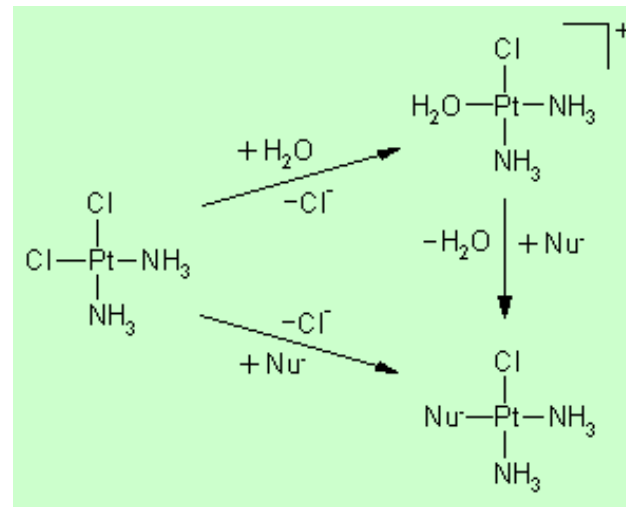
Meccanismi tossicità:

↳ Forte eliminazione renale per ultrafiltrazione e forse secrezione

↳ formazione nelle cellule di acquocomplessi reattivi

↳ Forse legame con gruppi sulfidrilici di macromolecole critiche (enzimi)

Si sa che il cisplatino ha come principale via di eliminazione quella renale e che quindi di conseguenza i reni possono essere esposti ad alte concentrazioni del farmaco.



Questo composto si trova nel liquido extracellulare come complesso neutro; tuttavia una volta penetrato nelle cellule, a causa delle basse concentrazioni intracellulari di ioni doro, i gruppi Cloro del complesso sono spiazzati parzialmente o totalmente dall'acqua dando origine a specie intracellulari fortemente reattive rappresentate dagli acquocomplessi [monocloro- monoacquo e diacquocomplessi].

- **Questo sarebbe il meccanismo con il quale il farmaco può agire come antitumorale, ed è stato ipotizzato che analogamente possa interagire con macromolecole essenziali alle cellule tubulari, causando nefrotossicità.** Infatti un evento precoce della nefrotossicità da cisplatino nei ratti è l'inibizione della replicazione del DNA corticale renale, inibizione che precede la necrosi.
- **Tossicità notevolmente influenzata da numero e natura leganti: il trans non è nefrotossico, carboplatino sì, ma meno che il cis-platino**

***Aminoglicosidi:**

Forte incidenza danno renale (8-26%)

Tossicità da forte accumulo nelle cellule tubuli prossimali:

- ↳ **Secreti immodificati [forma cationica] per ultrafiltrazione**
- ↳ **legame aminoglicosidi a fosfolipidi cellule orletto a spazzola**
- ↳ **introduzione antibiotico per endocitosi in cellule tubulari**
- ↳ **immagazzinamento nei lisosomi (corpi mieloidi)**

Relazione sconosciuta tra accumulo lisosomiale e necrosi.

Ipotizzato:

***rottura lisosomi (i lisosomi diventerebbero sempre più distesi sino a rottura con rilascio di enzimi lisosomiali e di alte concentrazioni di aminoglicosidi nel citoplasma delle cellule dei tubuli prossimali. Qui il contenuto lisosomiale rilasciato potrebbe interagire con varie membrane e organuli portando a morte cellulare)**

***alterazione contenuto e composizione di fosfolipidi delle membrane biologiche con**

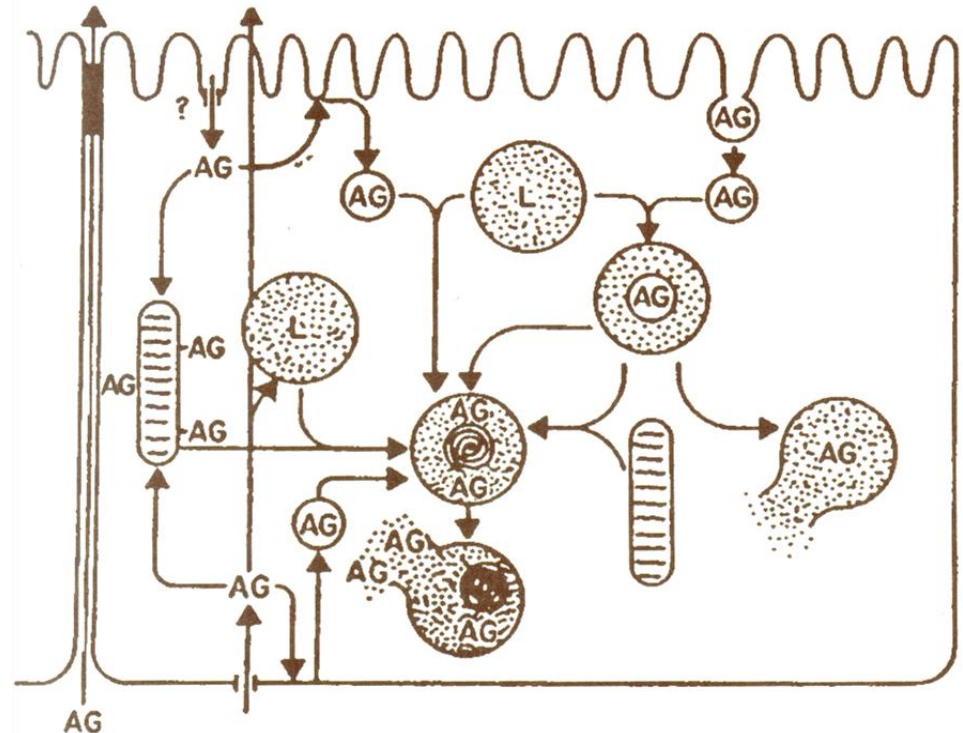
***alterazione permeabilità ed attività trasporto**

***inibizione della fosfolipasi C**

Queste alterazioni precedono le disfunzioni renali

TOSSICITA' RENALE DA AMINOGLICOSIDI

- Gli AG sono antibiotici largamente nelle infezioni gravi da Gram-
- Il loro uso è limitato dalla oto- e nefro-tossicità (5-26%)
- Sono cationi altamente polari che filtrano immutati a livello renale, e vengono riassorbiti nel TP mediante legami a fosfolipidi dell'orletto a spazzola
- La tossicità è prevalentemente a livello lisosomiale (corpi mieloidi), con inibizione delle idrolasi e liberazione citoplasmatica del contenuto lisosomiale

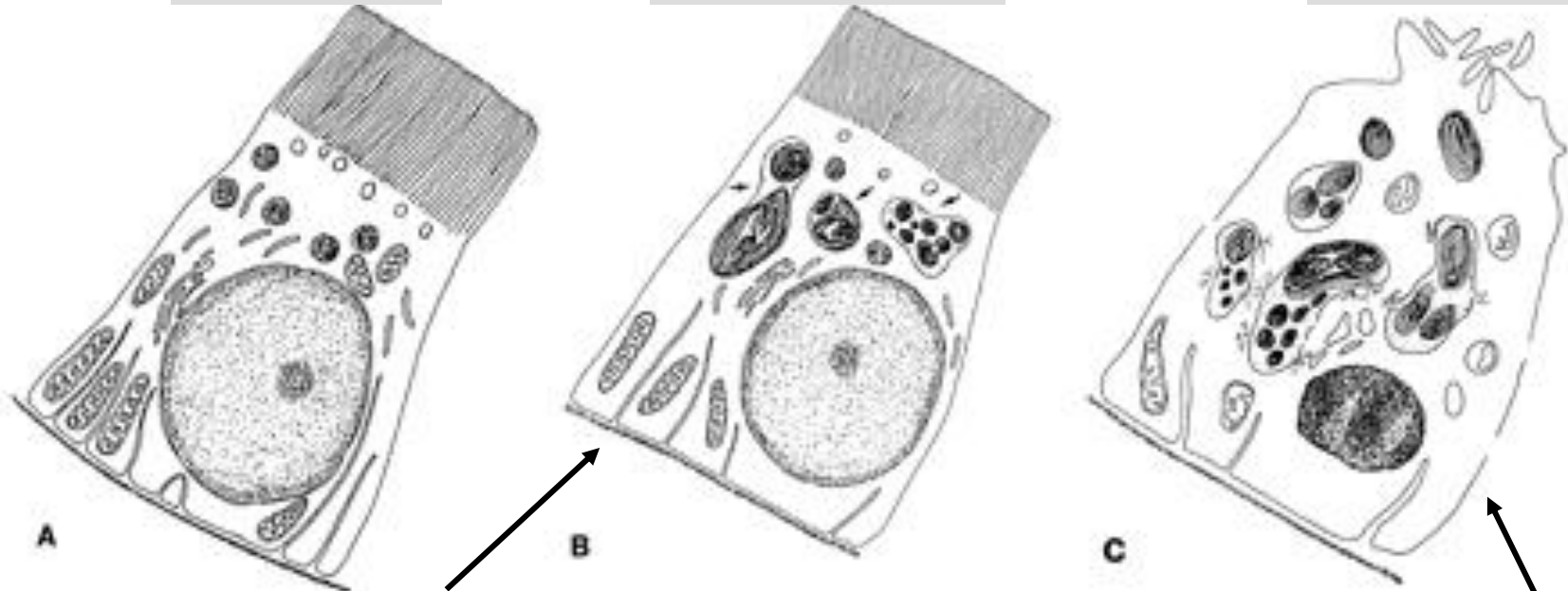


ALTERAZIONI ULTRASTRUTTURALI DA AMINOGLICOSIDI

Controllo

A basse dosi

Ad alte dosi



- accumulo di fosfolipidi a livello lisosomiale ed ingrandimento di questi
- inibizione delle fosfolipasi e sfingomielinasi lisosomiali
- ridotto riassorbimento e/o sequestro intralisosomiale di LMWP
- perdita degli enzimi dell'orletto a spazzola (es., alanilaminopeptidasi)
- liberazione di enzimi lisosomiali (es., *N*-acetil- β -glucosaminidasi)

- lesioni degenerative (necrosi focali, apoptosi, aumentata escrezione di fosfolipidi, proteinuria, poliuria iposmotica, ipercreatininemia e \uparrow BUN)
- lesioni rigenerative (proliferazione e de-differenziazione cellule tubulari, proliferazione interstiziale)

Principali alterazioni indotte dagli aminoglicosidi nella corticale renale

A basse dosi (dosaggi clinici nell'uomo o <20 mg/kg per giorno nell'animale):
precoci:

accumulo di fosfolipidi a livello lisosomiale ed ingrandimento di questi
inibizione delle fosfolipasi e sfingomielinasi lisosomiali; ridotto
riassorbimento e/o sequestro intralisosomiale di LMWP (es.
lisozima, α 2-macroglobulina, β 2-microglobulina); perdita degli enzimi
dell'orletto a spazzola (es., alanilaminopeptidasi) e liberazione di
enzimi lisosomiali (es., *N*-acetil- β -glucosaminidasi)

tardive:

degenerative (necrosi focali, apoptosi, aumentata escrezione di
fosfolipidi, proteinuria, poliuria iposmotica, ipercreatininemia e
aumento BUN) o rigenerative (proliferazione e de-differenziazione
cellule tubulari, proliferazione interstiziale)

Ad alte dosi

sulle membrane apicali (perdita di K^+ , Mg^{2+} , and Ca^{2+} ; ridotto riassorbimento di acqua,
 HCO_3^- , e glucosio; ridotto cotrasporto Na^+/P_i e Na^+/H^+ ; Inibizione della PLC; ridotto
trasporto carrier-mediato dei dipeptidi), basolaterali (ridotto trasporto di acidi e basi
organiche, **inibizione della Na^+/K^+ ATPasi, Riduzione del trasporto del Na^+ elettrogenico**);
**dei Mitocondri (blocco della respirazione e del trasporto cationico; rigonfiamento; blocco
degli enzimi della gluconeogenesi, ammoniogenesi, e del ciclo di Krebs); della sintesi
proteica e fenomeni correlati (inibizione della sintesi proteica e dilatazione del reticolo
endoplasmico; Soppressione dell'espressione dello scambiatore Na^+/Ca^{2+} , del
trasportatore del D-glucosio Na^+ -dipendente, e della Na^+/K^+ ATPasi, Espressione e
trasporto delle "heat shock proteins" dal nucleo ai lisosomi)**

Sintomi tossicità:

- **eliminazione enzimi da orletto a spazzola entro 24 ore**
- **successiva incapacità di concentrazione dell'ultrafiltrato**
- **leggera proteinuria, glicosuria, aminoaciduria, eliminazione Mg e K**
- **dopo alcuni giorni riduzione GFR \Rightarrow aumento BUN e creatinina**

Raramente grave necrosi tubulare

Generalmente reversibile (possibilità di rigenerazione)

- ✓ **legata a dose totale somministrata**
- ✓ **legata a concentrazione ematica critica**
- ✓ **minore se unica dose giornaliera**

Aumento tossicità da associazione con :

Amfotericina B, cisplatino, ciclosporina

Grave conseguenza: \rightarrow Per insufficienza renale diminuita eliminazione di aminoglicosidi

Potenza nefrotossica:

Neomicina > gentamicina = tobramicina > streptomina

Principali meccanismi di prevenzione del danno renale da aminoglicosidi

I. Ridotto accumulo renale

Complessamento con composti polianionici (Dextran sulfate) o farmaci acidi (Fosfomicin)

Competizione del legame alle membrane dell'orletto a spazzola
Aumentata esocitosi

II. Prevenzione o riduzione dell'inibizione delle fosfolipasi lisosomiali

Derivati con minore attività di legame (N1 reso non-ionizzabile come Amikacina, isepamicina, arbekacina,...; Derivati Fluorinati)

Coniugati Disaccaridici

Co-somministrazione di agenti che prevengono dell'inibizione delle fosfolipasi lisosomiali (acido poliaspartico)

Aumento delle cariche negative di membrana (Daptomycin)

III. Protezione contro la necrosi e la citotossicità

Antiossidanti (Deferroxamine, Vit.E + selenio, vit.C, riduzione del rame)

IV. Protezione dai danni vascolari e glomerulari

Soppressione dell'attivazione renina-angiotensina (Deossicortisone and diete saline)

Protezione dall'influsso di Ca^{2+} (Ca^{2+} -antagonisti)

Antagonisti dell'attivazione piastrinica

V. Aumento delle capacità rigenerative renali

Effetti mitogeni aspecifici (Ulinastatina)

Fattori di crescita (FGF-2, Heparin-binding epidermal growth factor)

***Imipenem:**

Derivato stabile della tienamicina. Antibiotico beta-lattamico

Possibilità di necrosi a livello tubulo prossimale

Associazione con cilastatina minore nefrotossicità

***Tetraciline:**

possono aggravare l'uremia presente in pazienti nefropatici a causa dell'azione inibente svolta da questi farmaci sulla sintesi proteica, la quale determina un effetto catabolico provocando così un aumento dell'azotemia derivante dal metabolismo degli aminoacidi.

Si ritiene che la doxiciclina provochi minori effetti nefrotossici, ma sono stati segnalati casi di possibili legami tra questo farmaco e una nefrotossicità.

Possibile nefrotossicità (tubulo prossimale) da anidrotetraciline

***Antiinfiammatori non steroidei:**

✓ **Insufficienza renale acuta**

⇒ reversibile

⇒ riduzione flusso ematico ⇒ riduzione GFR ⇒ oliguria

✓ **Nefropatia analgesica da abuso cronico di misture analgesiche (con dosi massicce 2-5 kg in 3 anni)**

Lesione primaria parte midollare ansa e capillari zona midollare quindi necrosi papillare con nefrite interstiziale (x ischemia)

Sintomi:

diminuzione del GFR

riduzione funzione tubulare e potere di concentrazione

iperkaliemia

acidosi metabolica

Implicati:

Fenacetina

Paracetamolo

✓ **Nefrite interstiziale con edema ed infiltrazione cellule infiammatorie**

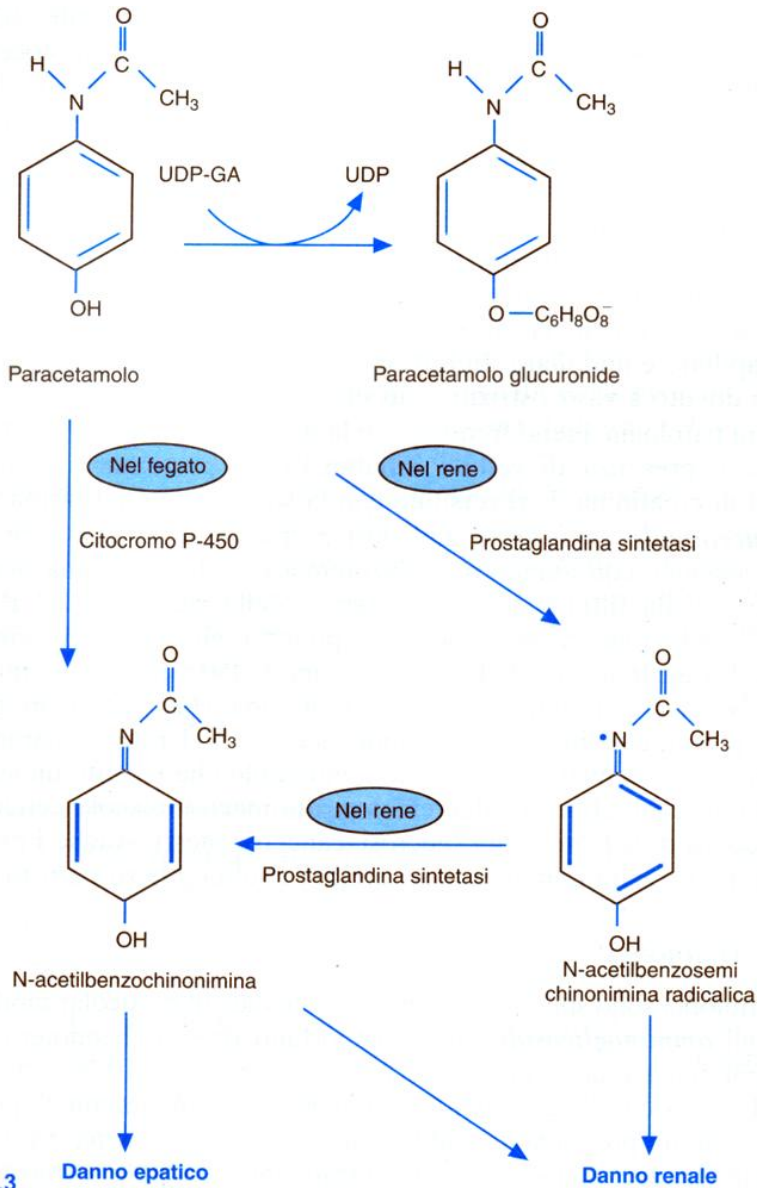
Proteinuria ed alta conc. creatinina

Lentamente reversibile

Diminuzione GFR – acidosi – iperkaliemia

Ritenzione NaCl ed acqua ⇒ edemi

DANNO RENALE DA FANS E PARACETAMOLO



- I FANS (dato il loro ampio utilizzo) sono tra i farmaci maggiormente nefrotossici
- 3 tipi di manifestazioni:
 - IRA (da blocco PG renali e ischemia)
 - Nefrite cronica interstiziale con necrosi papillare
 - Nefrite intestiziale, reversibile
- Il paracetamolo (o acetaminofene, APAP) può causare necrosi tubulare prossimale
- Ruolo del CYP2E1 renale nella bioattivazione e produzione di una benzochinoneimmina che arila le proteine renali ed attiva il danno

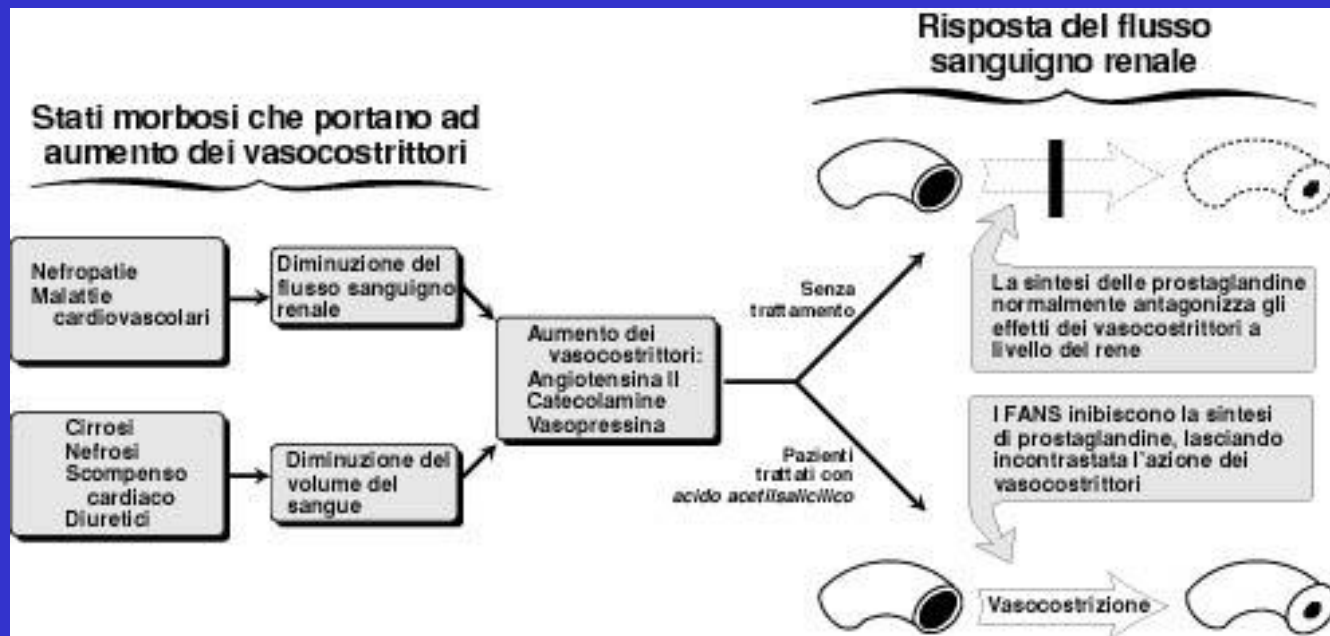
Tossicità renale

- 1) Il blocco della sintesi di alcuni prostanoidi (PGE2, PGI2, prostaciclina) non permette di mantenere la vasodilatazione compensatoria in risposta all'azione della noradrenalina o della angiotensina II e di conseguenza il flusso renale: si tratta però di un fenomeno che riguarda per lo più soggetti suscettibili ed è completamente reversibile con la sospensione del farmaco
- 2) L'uso cronico di Fans può provocare la nefropatia da analgesici, caratterizzata da nefrite cronica e necrosi delle papille renali

Reazioni renali da FANS - 1 -



- 0,5-1% dei pazienti con fattori di rischio per patologie renali (es. insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, ipertensione, sepsi, diabete, insufficienza renale cronica, utilizzatori di diuretici o di farmaci nefrotossici quali aminoglicosidi o mezzi di contrasto) sviluppano insufficienza renale acuta reversibile. I pazienti anziani sono a maggiore rischio per la possibile ridotta funzionalità renale causata dall'età (es. il 50% degli ultraottantenni ha un 50% di riduzione della funzionalità renale).

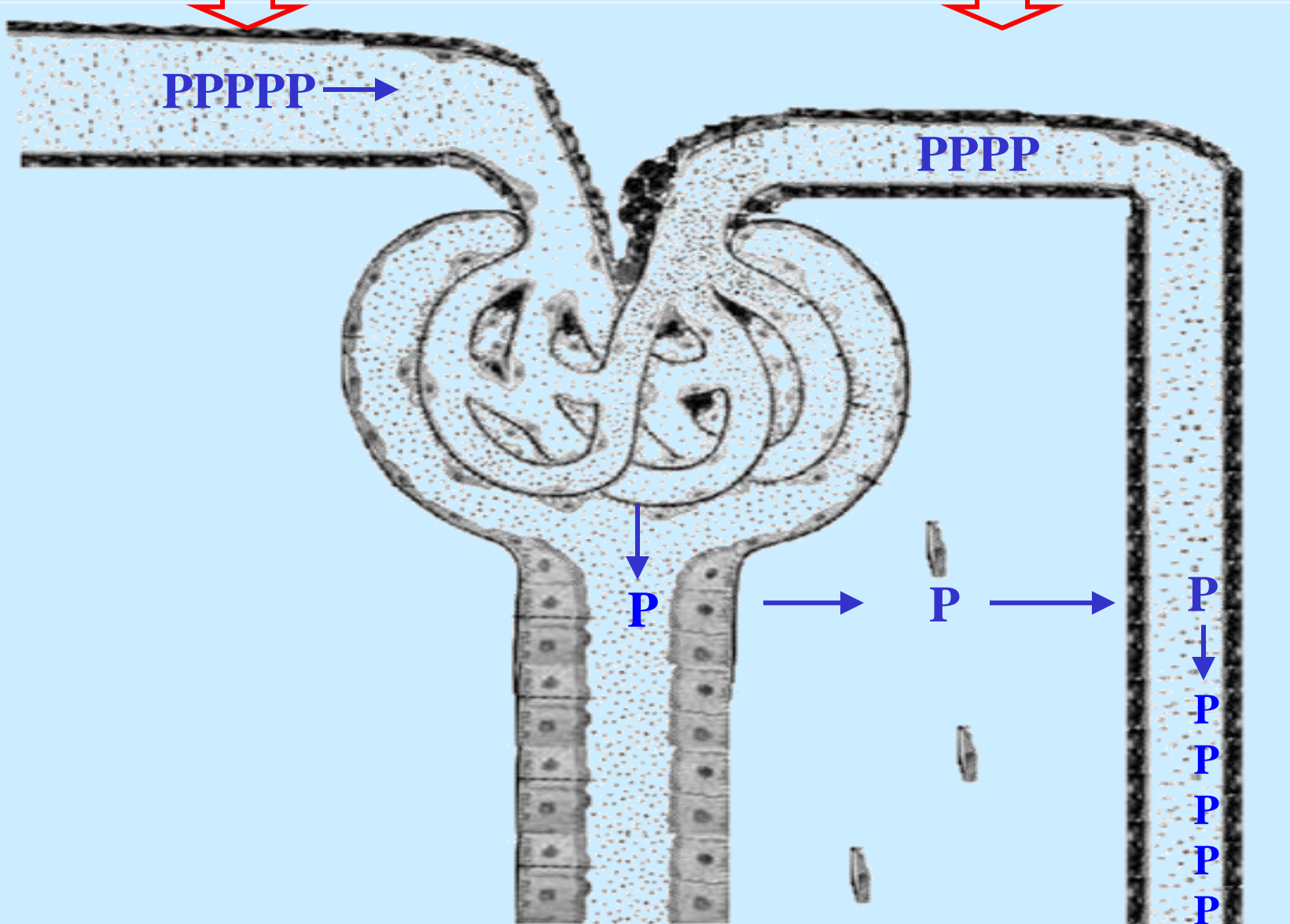


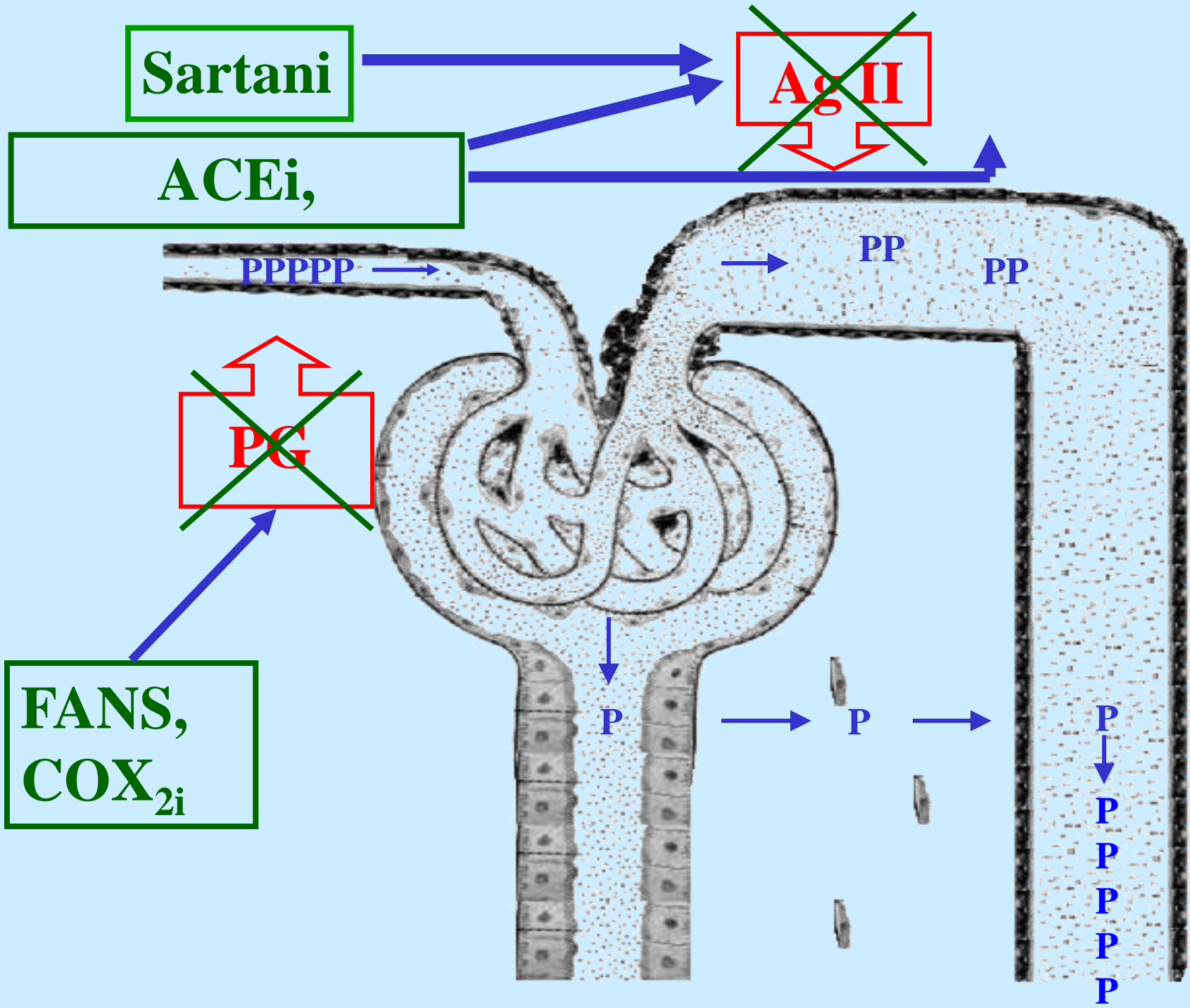
Flusso

Pressione capillare

PG

Ag II





*** Metalli pesanti:**

Potenti nefrotossici.

Basse dosi: glicosuria, aminoaciduria, poliuria

Dosi più elevate: aumento BUN, necrosi renale, anuria, morte

***MERCURIO**

possibile intossicazione da cibi e contaminanti industriali

Formazione del metil mercurio – catena alimentare

Potenziale nefrotossico diverso a seconda diverse forme di mercurio:

o **Mercurio elementare (poco tossico se viene ingerito in quanto poco assorbito; se assunto per inalazione di vapori assorbimento da parte dei polmoni è completo; successivamente il mercurio viene ossidato a Hg^{+2} negli eritrociti)**

o **Mercurio monovalente e bivalente (poco assorbito per os)**

o **Mercurio organico (es. dimetilmercurio fungicida) tali composti + assorbiti per os perchè + liposolubili (Sali di dialchil-mercurio)**

tossicità gastrointestinale:

✓ **colorazione grigia delle mucose e forte sapore metallico**

✓ **forti dolori addominali**

✓ **vomito**

✓ **feci con lembi di mucosa intestinale**

tossicità renale con:

- ✓ **Necrosi del tubulo prossimale**
- ✓ **rapidissima insufficienza renale**

Intossicazione cronica lesioni glomerulo e tubulo prossimale

Meccanismi tossicità non chiari:

- **Probabili legami con gruppi –SH, -COOH, -CONH₂, NH₂**
- **Probabili bersagli enzimi mitocondriali [inibizione vie ossidative]**
- **Importanti alterazioni dei fosfolipidi di membrana**

Il meccanismo della tossicità renale da mercurio non è stato totalmente chiarito anche se a tale proposito sono stati fatti molti studi ed avanzate molte ipotesi:

1) I sistemi enzimatici mitocondriali sembrano essere particolarmente sensibili al mercurio e si ritiene che vi sia un'inibizione delle vie ossidative. Vi è una chiara evidenza che il mercurio si combina con i gruppi sulfidrilici e che sia quindi in grado di inibire un gran numero di sistemi enzimatici. Può tuttavia combinarsi anche con gruppi fosforilici, -COOH, -CONH₂ ed NH₂. L'affinità del mercurio per i gruppi tiolici è sfruttata in caso di avvelenamento da Hg, per cui in questo caso il trattamento è rappresentato da dimercapolo e penicillamina.

Alcuni studi hanno evidenziato che dopo la somministrazione di cloruro mercurico la [ATP] precipita entro un'ora e continua a diminuire per oltre 48 ore. Si ritiene pertanto che i mitocondri rappresentino il primo sito intracellulare di azione degli ioni mercurici durante l'instaurarsi della necrosi del tubulo prossimale.

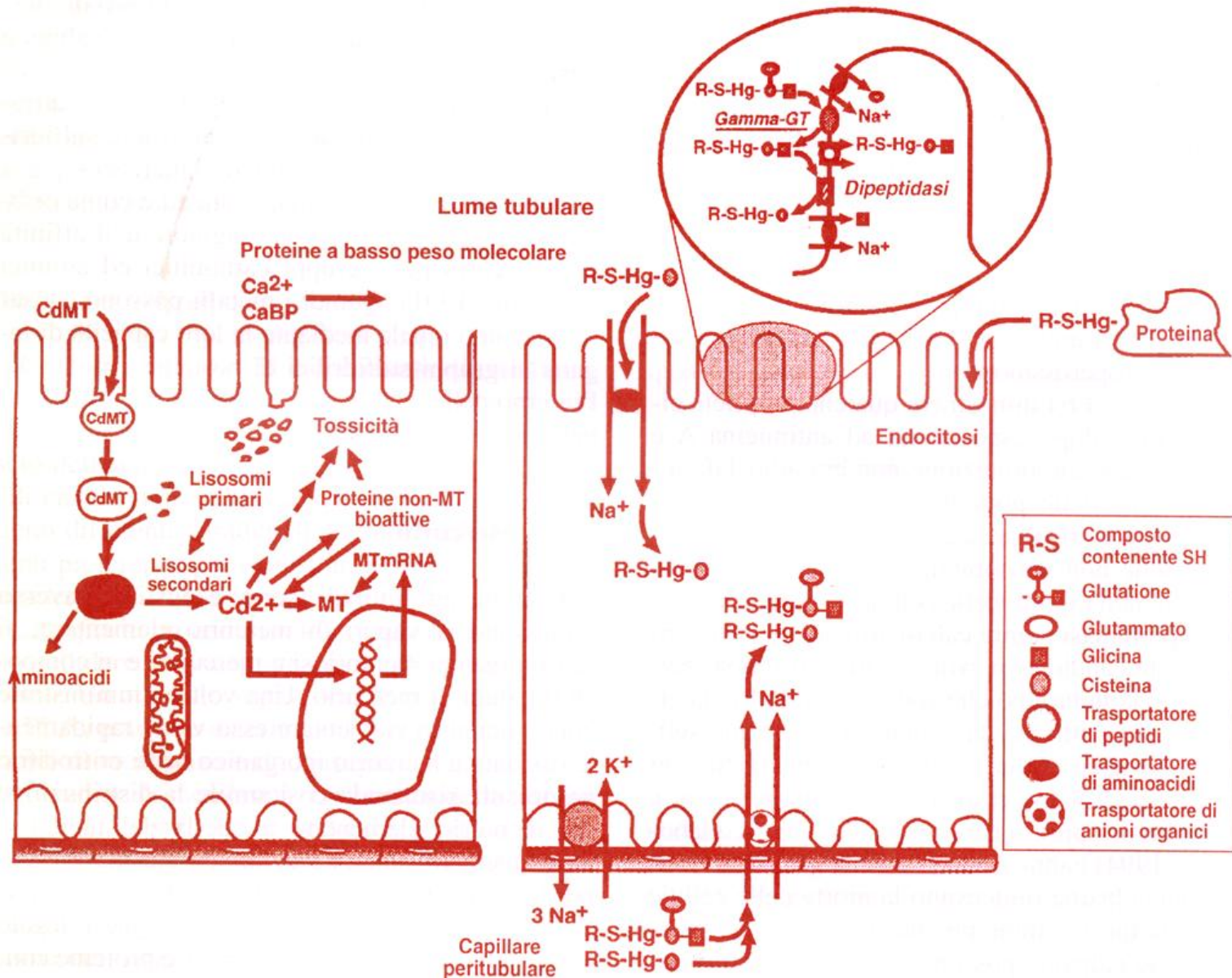
2) Anche le alterazioni della composizione fosfolipidica di membrana possono contribuire alla nefrotossicità. I fosfolipidi sono i principali componenti strutturali della membrana plasmatica e delle membrane degli organelli subcellulari ed hanno un'importanza critica nel regolare le caratteristiche di permeabilità e l'attività dei vari sistemi di trasporto ed il potenziale di membrana. Tali alterazioni possono avere profondi effetti deleteri sulla funzione della membrana e sulla vita cellulare.

Di conseguenza le alterazioni della composizione dei fosfolipidi di membrana potrebbero contribuire alla progressiva diminuzione di funzionamento della membrana ed infine alla necrosi delle cellule del tubulo prossimale.

NEFROTOSSICITA' DA METALLI PESANTI

- **Molti metalli (Cadmio, Cromo, Piombo, Mercurio, Platino) sono nefrotossici**
- **La nefrotossicità varia in funzione della specie chimica (Hg, più nefrotossico e meno neurotossico in forma inorganica che organica, forse per maggiore liposolubilità dei composti organici)**
- **Meccanismo: interazione con gruppi -SH di proteine**
- **Mercurio**
 - **acutamente tossico per il tubulo prossimale (segmento S3 prima, poi anche S2 ed S1); esposizioni croniche portano a danno glomerulare su base autoimmune o da immunocomplessi**
 - **captazione per via apicale (γ -glutamyl peptidasi o GGT) o basolaterale (trasportatore per acidi organici Na⁺-dipendente)**
 - **il danno si evidenzia prima come aumento dell'escrezione degli enzimi dell'orletto a spazzola (fosfatasi alcalina e GGT), poi intracellulari (LDH e AAT)**
- **Cadmio**
 - **è un cancerogeno**
 - **esposizioni croniche (alimenti, lavorative, ...) portano ad accumulo di Cd, che ha un'emivita di 10 anni!**
 - **Un ruolo protettivo è giocato dalle Metallothioneine epatiche, la cui sintesi epatica viene indotta dal Cd → filtrazione renale → captazione tubulare**

MECCANISMI DI DANNO RENALE DA METALLI PESANTI



***Anestetici generali:**

Alotano, Enflurano, Isoflurano

- o scarsamente metabolizzati
- o depressione flusso ematico
- o diminuzione GFR
- o effetti rapidamente reversibili

Metossifluorano

attivamente metabolizzato a fluoruro e composti tossici

lesione renale grave con:

- ✓ compromissione meccanismo concentrazione urina
- ✓ poliuria con possibile disidratazione
- ✓ ipernatriemia, iperosmolarità, iperazotemia, iperuricemia
- ✓ deposizione ossalati in tubuli distali

recupero lungo - mortalità elevata

Controindicato in:

-nefropatici

-obesi

-trattamento con induttori enzimatici

FARMACI CHE AGISCONO OSTRUENDO IL DEFLUSSO DELL'URINA

La formazione di calcoli nelle vie urinarie (urolitiasi) si può verificare in varie situazioni:

- * Quando le urine sono eccessivamente concentrate**
- * Quando vi è una eccessiva mobilizzazione di sali dalle ossa (iperparatiroidismo o eccessiva assunzione di vitamina D)**
- * Quando vi è stasi urinaria**
- * In casi in cui può formarsi un nucleo su cui precipitano i sali; questo si verifica ad esempio se si ha carenza di vitamina A (per cui si può avere lesione dell'epitelio che riveste le vie urinarie) o in caso di infezioni delle vie urinarie.**

La composizione dei calcoli renali è variabile: può consistere di fosfato, ossalato e carbonato di calcio, urati e anche farmaci (es. sulfamidici).

Vari farmaci inoltre possono creare delle situazioni che portano ad un ostacolato deflusso dell'urina:

***Antifibrinolitici:**

Acido tranexamico (Tranex) (dissolve i trombi patologici nei vasi)

Usati come antiemorragici (inibisce attivazione del plasminogeno a plasmina)

Controindicati in pazienti con ematuria (in caso di pazienti con ematuria, questi agenti (che vengono eliminati immutati con le urine) possono determinare un grumo di coagulo indissolubile che ottura l'uretere e può portare ad insufficienza renale.

***Vitamine D:**

Vitamina D2 (Calciferolo) e Vitamina D3 (Colecalciferolo)

Sintomi da ipervitaminosi D legati ad ipercalcemia:

- o perdita di appetito, emicrania**
- o debolezza muscolare e senso di fatica**
- o nausea, vomito, diarrea,**
- o Nefrolitiasi e/o diffusa nefrocalcinosi**
- o Insufficienza renale con esito a volte letale**

Il calcio, mobilizzato dalle ossa, si deposita nei tessuti molli (rene e vasi). A seguito di una persistente ipercalcemia si può avere deposizione di sali di calcio e ciò può sfociare in nefrolitiasi e/o diffusa nefrocalcinosi. (dosi giornaliere terapia 3000 UI)

La morte è in genere dovuta ad insufficienza renale. (dosi >60000 UI)

REAZIONI AI FARMACI DI TIPO B

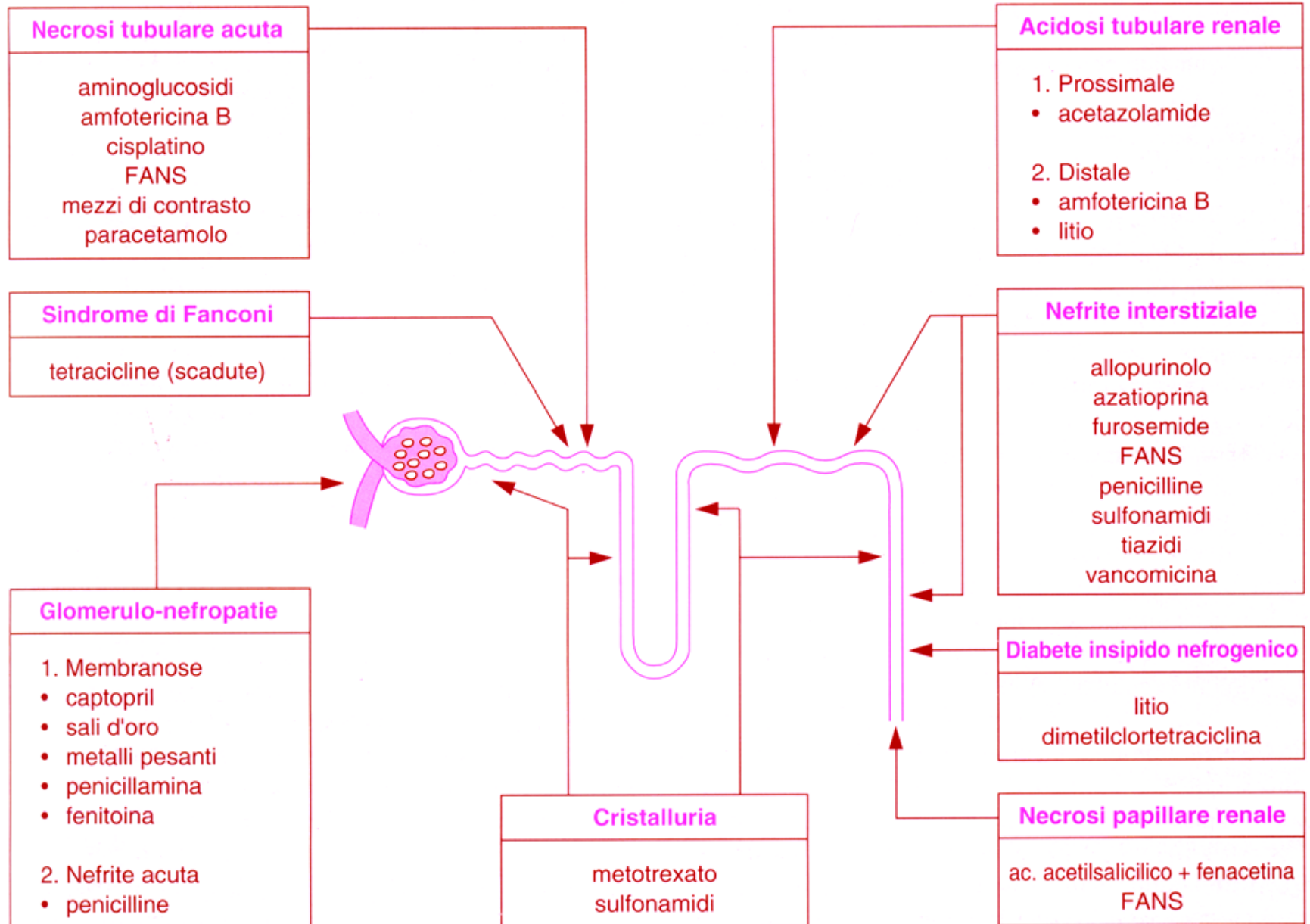
La lista di farmaci accusati di dare nefriti acute interstiziali di origine allergica e quindi di tipo B è enorme; i farmaci che vengono più frequentemente accusati di dare questo tipo di reazioni sono vari **antibiotici (penicilline, rifampicina, cefalosporine), diuretici, sulfamidici, anticonvulsivanti, FANS, interferon e cimetidina.**

I pazienti possono presentare segni clinici sistemici di reazione allergica con febbre, artralgia, eruzioni cutanee ed eosinofilia; tuttavia questa correlazione di sintomi con il danno renale non è sempre presente.

Le analisi rivelano una proteinuria da debole a moderata, ematuria; la biopsia renale mostra un infiltrato infiammatorio interstiziale. Sebbene la terapia con corticosteroidi non sembri dare grandi risultati in pratica in questi casi sembra essere l'unica attuabile.

Si ritiene che le glomerulonefriti indotte da farmaci siano causate molte volte dalla combinazione fra farmaco, che si comporta come aptene, e proteine per formare l'allergene completo. Si è notato un accumulo di immunoglobuline nei glomeruli e nei vasi sanguigni di pazienti con glomerulonefriti dovute a **sulfamidici, rifampicina, meticillina, ampicillina.**

AZIONI NEFROTOSSICHE DI FARMACI



AGENTI TERAPEUTICI NEFROTOSSICI

Anti-infettivi

Aminoglicosidi
β-lattamine
Vancomicina
Sulfonamidi
Demeclociclina
Amfotericina B
Polimixina B, E

Diuretici

Organici mercuriali

Antineoplastici

Adriamicina
Cisplatino
Nitrosuree
Mitomicina C
Metotrexate

Immunosoppressori

d-Penicillamina
Ciclosporina A
FK-506

Analgesici/anti-infiammatori Mezzi di contrasto

Acetaminofene

FANS°

radiologici

Diatrizoato

Iodoippurati

Iodotalamati

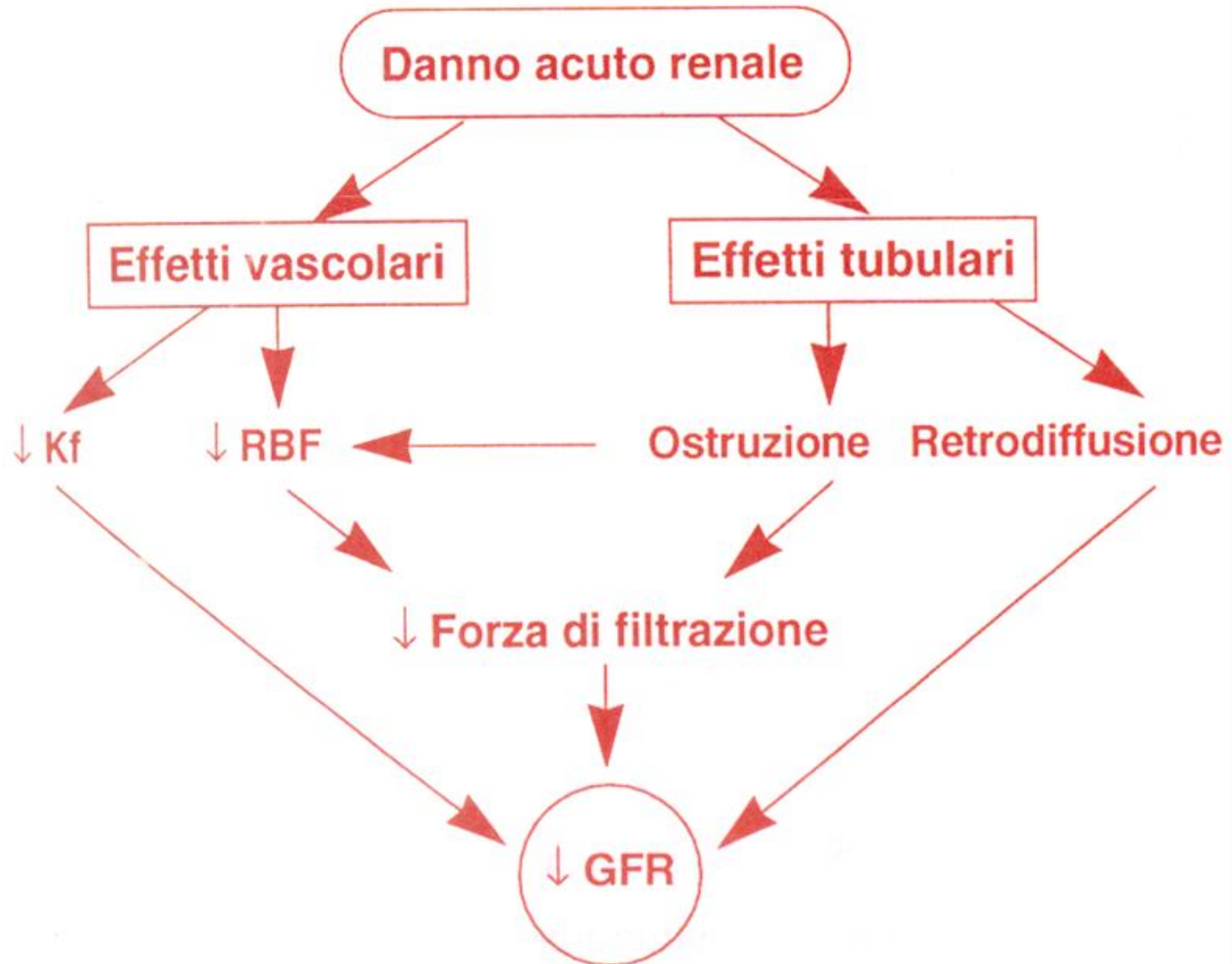
SNC/Anestetici

Enflurano
Metossifluorano
Litio

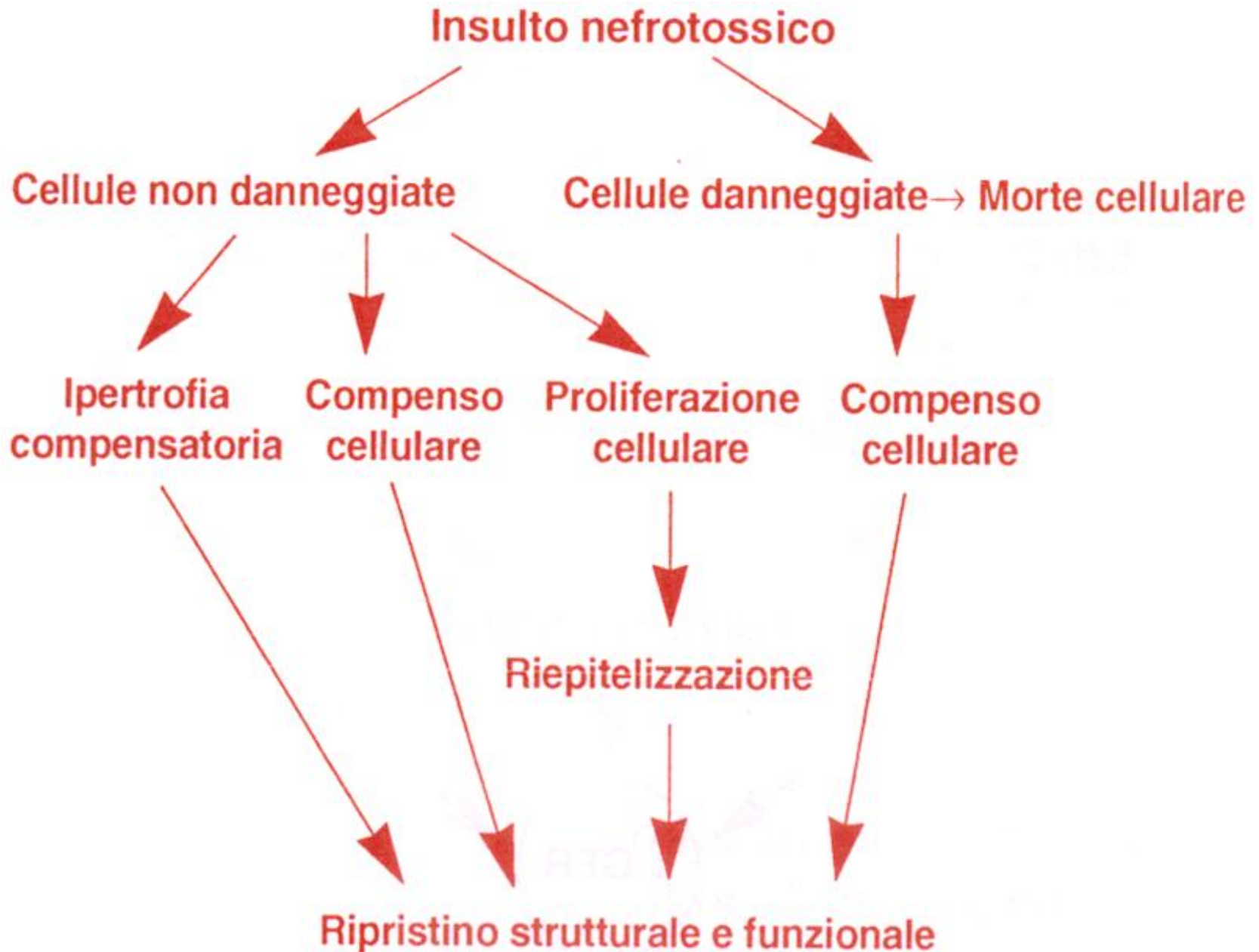
CLASSIFICAZIONE DEGLI INSULTI NEFROTOSSICI

	Patogenesi	Meccanismo Principale	Nefrotossico Selettivo
Insufficienza renale acuta	Ipoperfusione/ Ipofiltrazione	Vasocostrizione renale Danno glomerulare	Amfotericina B, aminoglicosidi, ciclosporina, FANS, mezzi di contrasto radiologici
	Necrosi tubulare acuta	Danno tubulare diretto	Aminoglicosidi, amfotericina B, acetaminofene, β -lattamine, cisplatino, idrocarburi alogenati, metalli pesanti, micotossine, polimixina, mezzi di contrasto radiologici, vancomicina
Insufficienza renale cronica	Ostruzione	Ostruzione intratubulare	Mezzi di contrasto radiologici,
	Nefrite tubulointerstiziale	Immunologico, flogistico	β -lattamine, FANS. sulfonamidi, tetraciline
	Nefrite cronica tubulointerstiziale	Immunologico, flogistico	Analgesici, cisplatino, ciclosporina, litio, cadmio, piombo
	Necrosi papillare	Ischemia, danno cellulare	Analgesici, FANS

CAUSE DI RIDUZIONE DELLA FG IN CORSO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA



RISPOSTE AL DANNO NEFROTOSICO



NEFROTOSSICI AMBIENTALI

Micotossine/botaniche

- Aflatossina B
- Citrinina
- Monocrotalina
- Alcaloidi pirrolizidinici
- Rubratossina B
- Fumonisin B₁

Idrocarburi alogenati alifatici

- Bromobenzene
- Bromodichlorometano
- Tetracloruro di carbonio
- Cloroformio
- Dibromocloropropano
- 1,2 Dibromoetano
- 1,2 Dicloroetano
- Esaclorobutadiene
- Pentacloroetano
- Tricloetilene
- Tetracloroetilene
- Tetrafluoroetilene
- Tris (2,3-dibromopropil)-fosfato

Agenti chimici responsabili della nefropatia da a_{2u}-globulina

- Decalina
- Benzina senza piombo
- d-Limonene
- 2,2,4-Trimetilpentano
- 1,4-Diclorobenzene
- Lindano
- Combustibili per jet
- Tetracloroetilene

Metalli

- Cadmio
- Oro
- Bismuto
- Gallio
- Indio
- Piombo
- Mercurio
- Nichel
- Cromo

Erbicidi

- Paraquat
- Diquat
- Succinimidi
- 2,4,5-Triclorofenossiacetato

Solventi Organici

- Glicole Etilenico
- Glicole Dietilenico
- Toluene

Miscellanea

- p-Aminofenolo
- Benzidina
- d-Serina
- d-Lisina
- Acido maleico
- Bromoetanamina
- Acido fenilantranillico
- Aminonucleotide puromicina