

# IL DANNO RENALE DA ANTIBIOTICI E CHEMIOTERAPICI

**Silvana Savoldi**

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié, Cirié (TO)

## Kidney damage by antibiotics and chemotherapy

*Kidney damage caused by antibiotics is a common occurrence. In hospital wards it accounts for approximately 10% of episodes of acute renal failure and 60% of drug-related kidney damage. At greatest risk are elderly patients, especially those with preexisting chronic renal failure or comorbidities, suffering from dehydration, or hospitalized in intensive care units. The kidney's marked susceptibility to this type of damage is due to various factors including the high concentration of the toxic agent and the elevated blood flow in the kidney, and the relatively hypoxic environment. Kidney damage from antibiotics is characterized by different pathogenetic mechanisms and all kidney structures may be affected, resulting in different clinical syndromes. It is therefore of paramount importance to identify those antibiotics which have potential nephrotoxic effects so that their dosage can be based on the patient's renal function and all factors that may potentiate the toxicity can be corrected.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

## KEY WORDS:

Antibiotics, Kidney damage, Acute renal failure, Toxicity

## PAROLE CHIAVE:

Antibiotici, Danno renale, Insufficienza renale acuta, Tossicità

## Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Silvana Savoldi  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Civile di Cirié, ASL TO4  
Via Battitore 7/9  
10073 Cirié (TO)  
e-mail: ssavoldi@aslto4.piemonte.it

## INTRODUZIONE

Gli antibiotici sono una causa relativamente comune di tossicità renale; circa l'11% degli episodi di insufficienza renale acuta che si manifestano in ospedale è dovuto all'impiego di antibiotici (1). Sebbene l'insufficienza renale sia spesso reversibile se il farmaco incriminato viene interrotto, essa può determinare aumento di mortalità, aumento dei costi dovuto ai molteplici interventi messi in atto e prolungamento della degenza. Rispetto al passato, il paziente medio di oggi è più vecchio, ha più comorbidità ed è esposto a più procedure terapeutiche che aumentano il rischio di danno renale che tende a essere più comune tra i pazienti che presentano specifiche situazioni cliniche (2). In particolare, l'1,4% dei soggetti anziani in ospedale per qualsiasi causa sviluppa insufficienza renale durante il ricovero; la terapia con aminoglicosidi è la responsabile in circa il 40% di questi episodi (3). Una serie di fattori può aumentare la vulnerabilità del rene agli effetti nefrotossici degli antibiotici. Essi sono

largamente categorizzati come legati alle caratteristiche del paziente, legati alle specifiche caratteristiche dell'organo rene e legati più propriamente al farmaco. Uno, due, o tutti e tre i fattori possono contribuire a promuovere diverse forme di danno renale e giustificano la variabilità e l'eterogeneità della nefrotossicità da antibiotici.

## FATTORI DI RISCHIO LEGATI AL PAZIENTE

L'età avanzata, il sesso femminile, la presenza di disidratazione o di condizioni che riducano il volume circolante (sindrome nefrosica, cirrosi ecc.), la presenza di insufficienza renale sia acuta che cronica, sepsi, diabete e scompenso cardiaco sono condizioni che aumentano il rischio di nefrotossicità da antibiotici (4). Anche alcuni disturbi metabolici quali l'ipopotassiemia, l'ipomagnesiemia e l'ipocalcemia possono aumentare il rischio di tossicità da aminoglicosidi. L'ipercalemia contribuisce ad aumentare il rischio

di tossicità in quanto determina vasocostrizione arteriolare. Modificazioni del pH urinario possono determinare precipitazione intratubulare di cristalli di antibiotico o di suoi metaboliti con conseguente danno renale (5). Questi fattori di rischio devono sempre essere ricercati e ben presenti nella pratica clinica quotidiana.

Inoltre, la presenza in alcuni pazienti di geni di risposta immune con caratteristiche particolari può dare origine a un processo T cellulare mediato che determina nefrite tubulo-interstiziale acuta (6).

Infine, mutazioni con perdita di funzione delle proteine di trasporto apicale delle cellule tubulari e mutazioni in kinasi che regolano proteine di trasporto possono portare a una ridotta eliminazione con accumulo intracellulare del farmaco e tossicità (7).

## FATTORI DI RISCHIO LEGATI AL RENE

Numerosi sono i fattori che rendono il parenchima renale particolarmente esposto a danno da antibiotici. Il flusso di sangue a livello renale è pari a circa il 25% della gittata cardiaca e questo giustifica l'elevata esposizione del rene al farmaco. Molte cellule renali lavorano in un ambiente relativamente ipossico a causa dell'elevato metabolismo richiesto per trasportare i vari soluti; questo e il carico di lavoro cellulare aumentano la sensibilità cellulare al danno indotto da farmaci (8). In aggiunta, la biotrasformazione di alcuni antibiotici a livello renale e la produzione di radicali dell'ossigeno determinano stress ossidativo che, a sua volta, porta a danno renale. Inoltre la midollare è esposta a concentrazioni molto elevate di farmaci a causa del potere di concentrazione che possiede il rene; elevate concentrazioni di antibiotici portano a danno per tossicità diretta. Infine, la cellula del tubulo prossimale è esposta a concentrazioni intracellulari elevate di farmaco grazie a meccanismi di trasporto apicali (aminoglicosidi) o basolaterali (trimetoprim e beta -lattamici). Oltre a possedere meccanismi di captazione, la cellula tubulare, attraverso proteine di trasporto apicale, elimina le tossine accumulate nel citoplasma; una diminuita efficienza di questi trasportatori o meccanismi di competizione fra sostanze endogene ed esogene determinano accumulo di sostanza tossica e danno cellulare con apoptosi e necrosi (7).

## FATTORI DI RISCHIO LEGATI AL FARMACO

Le caratteristiche proprie di un farmaco giocano un ruolo altrettanto importante nello sviluppo di nefrotossicità. L'esposizione ad alte dosi o a prolun-

gate terapie potenzia gli effetti tossici renali di un antibiotico potenzialmente nefrotossico. Come già accennato, antibiotici insolubili a determinati pH tendono a cristallizzare nei tubuli renali e possono determinare insufficienza renale acuta. Anche la carica positiva di un determinato farmaco può aumentare il rischio di tossicità verosimilmente perché si lega alle cariche negative dei fosfolipidi di membrana; si comportano in questo modo gli aminoglicosidi che risultano più tossici più sono caricati positivamente (la neomicina risulta più tossica dell'amikacina proprio per questo motivo) (9). Infine, l'impiego combinato di più farmaci aumenta la nefrotossicità. Resta comunque di fondamentale importanza l'alto potenziale nefrotossico intrinseco a un farmaco: ne sono proprio un esempio gli aminoglicosidi e, in particolar modo, la neomicina e le polimixine.

## Sindromi cliniche

Il danno renale da antibiotici può manifestarsi in tutti i comparti del parenchima renale determinando sindromi cliniche molto diverse fra loro. Raramente gli antibiotici determinano danno vascolare con sviluppo di vasculiti e angioiti da ipersensibilità e conseguente sindrome nefritica acuta (ciprofloxacina, levofloxacina). Molto più frequentemente il bersaglio degli antibiotici nefrotossici è il tubulo renale lungo tutto il suo decorso. Clinicamente il danno tubulare può manifestarsi con insufficienza renale acuta dovuta a necrosi tubulare acuta (aminoglicosidi, cefaloridina, streptozocina, chinolonici) o nefropatia da deposizione di cristalli (ciprofloxacina, amoxicillina e sulfadiazina); frequenti nei pazienti trattati con aminoglicosidi sono anche le tubulopatie che si manifestano con acidosi tubulare renale prossimale o distale, sindrome di Fanconi e perdita di sodio o di potassio. Altre cause di insufficienza renale acuta da antibiotici sono da ricondurre alla comparsa di nefrite tubulo-interstiziale acuta dovuta a meccanismi immunoallergici (penicillina, meticillina, ampicillina, rifampicina, sulfonamidi, cefalosporine, ciprofloxacina, claritromicina, nitrofurantoina, vancomicina, cotrimoxazolo, ecc.) o a glomerulonefriti (rifampicina, ampicillina, penicillina).

Anche se raramente, il danno renale può progredire verso l'insufficienza renale cronica.

Abbiamo già accennato ai meccanismi patogenetici di danno renale che possono essere così riassunti: da tossicità cellulare diretta, da meccanismo immunomediato, da deposizione di cristalli e, raramente, da rhabdomiolisi. A complicare le cose, lo stesso farmaco o categoria di farmaci possono determinare danno renale con meccanismi diversi.

## MECCANISMI PATOGENETICI DI DANNO RENALE

### Tossicità cellulare diretta

#### Aminoglicosidi

I farmaci più rappresentativi appartenenti a questa categoria sono gli aminoglicosidi che, come abbiamo già visto, possono determinare insufficienza renale acuta non oligurica o disfunzione tubulare a tutti i livelli del nefrone. L'insufficienza renale si manifesta usualmente ad almeno 5-7 giorni dall'inizio della terapia e migliora in modo completo dopo la sospensione del farmaco nella maggioranza dei pazienti. I fattori di rischio per nefrotossicità sono l'età avanzata, il tipo di aminoglicoside impiegato, la prolungata durata della terapia, l'impiego di dosi elevate, la contemporanea presenza di ipotensione, disidratazione e malattia epatica, altri farmaci nefrotossici e la sottostante presenza di insufficienza renale. Il 20% circa dei pazienti (sia adulti che bambini) sottoposti a terapia con aminoglicoside presenta nefrotossicità (10, 11). Questa percentuale raggiunge il 58% quando vengono considerati i pazienti ricoverati in unità intensiva; la presenza di insufficienza renale acuta condiziona in modo significativo anche la sopravvivenza (12). L'effetto nefrotossico della gentamicina è direttamente correlato alla durata del trattamento, con una diminuzione stimata della *clearance* della creatinina endogena dello 0.5% per giorno di trattamento (13). Recentemente è comparso in letteratura un lavoro che ha cercato di chiarire in modo completo il meccanismo con cui gli aminoglicosidi determinano nefrotossicità (14). Le cellule tubulari sono in grado di trasportare gli aminoglicosidi mediante endocitosi attraverso la membrana apicale. Gli aminoglicosidi si legano ai fosfolipidi di membrana e, alterandone *turnover* e metabolismo, determinano fosfolipidosi e conseguente morte cellulare. Inoltre si accumulano nei lisosomi e nel reticolo endoplasmatico dove, quando raggiungono una certa concentrazione, portano a rottura della membrana con conseguente liberazione nel citosol del farmaco stesso e di catepsine e conseguente apoptosi e morte cellulare. Gli aminoglicosidi sono inoltre in grado di inibire molti trasportatori di membrana con conseguente *deficit* di riassorbimento di calcio, magnesio, sodio e potassio. Infine attivano il *Calcium Sensing Receptor* (CaSR) con aumento del calcio intracellulare e conseguente morte cellulare.

Lo spargimento di tessuti e residui cellulari nel lume tubulare porta a ostruzione e riduce la funzione escretoria dei nefroni colpiti. Inoltre, l'aumentata pressione idrostatica all'interno del tubulo e nella capsula di Bowman riduce il gradiente di pressione di filtrazione

e, quindi, la velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Tuttavia, la sola ostruzione tubulare non giustifica la riduzione del filtrato nei casi più lievi o nelle prime fasi del danno. Gli aminoglicosidi hanno infatti effetti diretti anche a livello glomerulare: producono contrazione e proliferazione mesangiale e, legandosi alle cariche negative della barriera di filtrazione, determinano proteinuria. A livello vascolare determinano vasoconstrizione dell'arteriola afferente con conseguente diminuzione del flusso e del filtrato glomerulare. È possibile che l'eccesso di acqua e sali che giungono, in una prima fase, al tubulo distale inneschi il meccanismo di *feedback* glomerulo-tubulare che, per alcune ore, determina la riduzione del filtrato. È noto però che il meccanismo si adegua dopo 1-24 ore e, quindi, il suo ruolo nella riduzione della filtrazione glomerulare dovrebbe teoricamente scomparire dopo questo intervallo. Il peggioramento successivo della funzione renale viene allora spiegato dai meccanismi di ostruzione tubulare e contrazione mesangiale e vascolare. Contemporaneamente si innesca un processo infiammatorio scatenato da detriti cellulari e sostanze intracellulari che amplifica il danno. Oltre a uno stretto monitoraggio, alla corretta idratazione del paziente e all'applicazione di dialisi in caso di necessità, non ci sono strumenti terapeutici a disposizione per prevenire o alleviare la nefrotossicità da aminoglicosidi.

Nuove strategie per la prevenzione della nefrotossicità sono attualmente in diversi gradi di sviluppo, soprattutto a livello preclinico (14).

#### Glicopeptidi

La nefrotossicità da vancomicina è relativamente poco frequente (0-5% dei pazienti trattati) se utilizzata alle dosi di 1 g ogni 12 ore approvate dalla *Food and Drug Administration* (FDA) (15). Nonostante la sensibilità *in vitro*, sono stati segnalati fallimenti al trattamento con vancomicina in pazienti con infezioni da MRSA. Questi insuccessi hanno portato all'utilizzo di dosi di vancomicina superiori rispetto a quelle approvate dalla FDA. I dati disponibili indicano che il mantenimento di valori minimi più elevati sia associato a un maggiore rischio di nefrotossicità, ma soprattutto che questi si verificano durante trattamenti prolungati. Il rischio di nefrotossicità da vancomicina è minimo nei pazienti senza fattori di rischio (16). L'incidenza di nefrotossicità varia quindi dal 2-5% al 30-40% a seconda delle dosi impiegate e dei livelli minimi che si vogliono mantenere (15). Sia la modalità di somministrazione intermittente che la modalità di somministrazione continua di vancomicina sono associate con deterioramento della funzionalità renale (17). Il danno renale si manifesta a 4-8 giorni dall'inizio della terapia. Spesso il grado di disfunzione renale è modesto,

con una riduzione del 35-45% della *clearance* della creatinina rispetto al basale. In più del 70% dei pazienti il danno renale è completamente reversibile.

Anche se la nefrotossicità da vancomicina è stata studiata nell'uomo e negli animali, il suo esatto meccanismo non è ancora stato chiarito. È possibile un legame con l'attivazione del complemento; inoltre l'esposizione a vancomicina aumenta la proliferazione delle cellule epiteliali del tubulo prossimale e, infine, la vancomicina potrebbe causare fosforilazione ossidativa con produzione di radicali liberi dell'ossigeno e conseguente danno (15). L'analisi dei *trial* evidenzia che l'incidenza di nefrotossicità risulta significativamente meno frequente nei pazienti trattati con teicoplanina rispetto a quelli trattati con vancomicina (18).

In letteratura sono anche stati riportati casi in cui la vancomicina ha determinato danno renale attraverso meccanismi immunomediati che portano a nefrite tubulo-interstiziale acuta (19, 20).

Le polimixine sono antibiotici con una forte azione contro batteri gram-negativi. Tra il 1970 e il 1980, con l'avvento di composti meno tossici, questi antibiotici sono caduti in disuso. L'emergere di ceppi batterici gram-negativi multiresistenti, soprattutto nei pazienti in terapia intensiva, e l'assenza di nuovi antimicrobici efficaci contro questi agenti patogeni, hanno rinnovato, negli ultimi anni, l'interesse nei confronti delle polimixine. Il principale effetto negativo di questa classe di antibiotici è la nefrotossicità. Attualmente, solo le polimixine B ed E (colistina) vengono utilizzate nella pratica clinica. Non ci sono dati coerenti circa la prevalenza del danno renale associato all'uso di polimixina che viene riportato con incidenze variabili dall'8 al 37% (21); un recente lavoro riporta un'incidenza di nefrotossicità superiore al 20% in pazienti trattati con almeno 3 dosi di polimixina B (22). I pazienti che presentavano nefrotossicità erano più anziani, avevano insufficienza renale, ricevevano altri farmaci nefrotossici e con maggiore frequenza necessitavano di farmaci vasoattivi e di ventilazione meccanica.

Le polimixine sono antibiotici anfipatici e agiscono principalmente sulle membrane esterne e citoplasmatiche, con azione simile a quella di semplici detergenti cationici. Si legano a componenti dell'involucro cellulare spostando, in modo competitivo, il calcio e il magnesio, che agiscono come stabilizzatori di membrana, con conseguente rottura della membrana e perdita di contenuti cellulari, uccidendo, così, il batterio. Il meccanismo di danno renale ricorda l'effetto dell'antibiotico sulla membrana esterna dei batteri. Clinicamente si assiste a un aumento dei livelli di urea e creatinina sierica e a una diminuzione della *clearance* della creatinina, oltre a ematuria, proteinuria, oliguria e cilinduria.

È, inoltre, stata riportata la comparsa di nefrite inter-

stiziale acuta dovuta a ipersensibilità dopo l'impiego di questa categoria di antibiotici (23, 24).

#### Antibiotici $\beta$ -lattamici

Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici possono essere raggruppati in quattro categorie, a seconda di come l'anello lattamico si lega al resto della molecola e a seconda dell'origine della molecola:

- penicilline (p. es., penicillina, amoxicillina, ampicillina, oxacillina, ecc.)
- cefalosporine (p. es., cefepime, ceftriaxone, cefixima)
- monobattami (p. es., aztreonam)
- carbapenemi (p. es., meropenem).

Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici causano soprattutto nefrite tubulo-interstiziale acuta ma, più raramente, determinano tossicità acuta con necrosi tubulare a livello del tubulo prossimale; questo meccanismo di tossicità è raro con le penicilline e le cefalosporine, ma è maggiore con l'impiego di carbapenemi. Differenze nel trasporto dal sangue all'interno della cellula tubulare prossimale e nel passaggio dalla cellula al lume tubulare dei diversi  $\beta$ -lattamici determinano un'ampia variazione della concentrazione intracellulare di antibiotico e, quindi, diversa tossicità; elevati e prolungati livelli intracellulari di alcuni  $\beta$ -lattamici sono responsabili di tossicità per acilazione e inattivazione di proteine della membrana mitocondriale o per perossidazione lipidica (25).

#### Danno renale immunomediato

La nefrite tubulo-interstiziale acuta rappresenta l'1-3% di tutte le biopsie renali. Quando l'analisi è ristretta a pazienti con insufficienza renale acuta, giunge a rappresentare il 15-27% delle lesioni. La nefrite tubulo-interstiziale acuta è secondaria all'impiego di farmaci nel 75% dei casi; gli antibiotici ne sono responsabili nel 40% dei casi. Questi dati potrebbero essere largamente sottostimati a causa del fatto che non sempre viene eseguita una biopsia renale (la diagnosi spesso è clinica) oppure a causa del fatto che forme sfumate non vengono sempre diagnosticate. La prevalenza di nefrite tubulo-interstiziale indotta da antibiotici potrebbe essere addirittura aumentata negli ultimi anni (26). La nefrite tubulo-interstiziale acuta è causa di insufficienza renale acuta nel 3-7% dei bambini sottoposti a biopsia renale (27). Sono moltissimi gli antibatterici (potenzialmente tutti) che possono causare danno tubulo-interstiziale acuto (28):

- antibiotici  $\beta$ -lattamici
- penicilline naturali (penicillina G)
- penicilline semisintetiche (ampicillina, oxacillina,

- naftillina, amoxicillina, carbenicillina, cloxacillina, meticillina, mezlocillina, piperacillina)
- cefalosporine di prima generazione (cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina)
- cefalosporine di seconda generazione (cefaclor, cefamandolo, cefotetan, cefoxitina)
- cefalosporine di terza generazione (cefotaxima)
- monobattami (aztreonam)
- macrolidi (eritromicina, telitromicina, azitromicina, fluritromicina, spiramicina, claritromicina)
- chinoloni e fluorochinoloni (acido piromidico, ciprofloxacina\*, norfloxacina, ofloxacina\*)
- glicopeptidi (colistina, teicoplanina, vancomicina)
- cotrimoxazolo
- nitrofurantoina
- antimicobatterici (etambutolo, isoniazide, rifampicina)
- lincosamidi (lincomicina)
- sulfamidici
- linezolid (29).

I meccanismi che portano alla nefrite tubulo-interstiziale acuta possono essere così riassunti:

- a) il farmaco può mimare un antigene normalmente presente nella membrana basale tubulare o nell'interstizio
- b) il farmaco, o parte di esso, può legarsi a una normale componente della membrana basale tubulare e agire come un aptene
- c) il farmaco può legarsi alla membrana basale tubulare o depositarsi nell'interstizio e agire come antigene
- d) il farmaco può indurre la produzione di anticorpi che si depositano nell'interstizio come complessi immuni circolanti (28).

Studi sperimentali ed evidenze negli esseri umani indicano che l'immunità cellulo-mediata gioca il principale ruolo patogenetico. Gli infiltrati cellulari infiammatori che caratterizzano la nefrite tubulo-interstiziale acuta indotta da farmaci sono composti principalmente da linfociti T e macrofagi, una potente fonte di citochine che aumentano la produzione di matrice extracellulare e il numero di fibroblasti interstiziali e inducono un'amplificazione del processo. Particolarmente determinante per l'esito finale della funzione renale è la rapida trasformazione di queste lesioni infiammatorie in un processo distruttivo di fibrogenesi che può essere rilevato solo dopo 7 giorni dal processo acuto (26).

Clinicamente, tutti i pazienti presentano un peggioramento acuto della funzione renale che, in una percentuale significativa di casi, può portare alla dialisi (40% dei casi); l'insufficienza renale può essere asintomatica o accompagnata da alcuni riscontri clinici o di laboratorio che, quando presenti, sono molto pre-

ziosi per orientare la diagnosi: febricola (36% dei casi), rash cutaneo maculo-papulare (22%), artralgie (45%) ed eosinofilia (35%) (30, 31).

Una percentuale significativa di pazienti, che va dal 30 al 70%, non recupera la funzione renale di base dopo la sospensione dell'agente causativo. Il ruolo degli steroidi nel trattamento delle nefriti tubulo-interstiziali acute indotte da farmaci rimane controverso, in quanto mancano studi prospettici randomizzati. Un recente studio retrospettivo multicentrico (30) suggerisce che il trattamento precoce con steroidi (entro 7 giorni dalla diagnosi) migliora il recupero della funzione renale. Mentre la nefropatia tubulo-interstiziale acuta da farmaci è relativamente comune, la sua controparte granulomatosa è una condizione rara e la patogenesi è poco conosciuta, anche se il meccanismo che porta alla formazione dei granulomi è riconducibile a meccanismi immunologici di ipersensibilità ritardata. Sono stati riportati casi di nefrite tubulo-interstiziale granulomatosa secondari all'impiego di: ampicillina, penicillina, amoxicillina, cefalotina, eritrocina, spiramicina, cotrimoxazolo, rifampicina, oxacillina, polimixina, nitrofurantoina, vancomicina, levofloxacina, ciprofloxacina e claritromicina (28, 32-36).

La levofloxacina e la ciprofloxacina possono causare forme di vasculite granulomatosa e non, in alcuni casi associata a nefrite tubulo-interstiziale acuta (37, 38).

La rifampicina può causare danno renale acuto con quattro meccanismi diversi: necrosi tubulare acuta, glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefrite interstiziale acuta e proteinuria da catene leggere. I pazienti con necrosi tubulare acuta sviluppano una reazione fulminante con sintomi sistemici quali febbre, brividi, mialgie, vertigini, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale e lombare. Sono spesso presenti anemia da emolisi intravascolare e trombocitopenia.

L'insufficienza renale è, di solito, oligoanurica e richiede la dialisi. Il riscontro di anticorpi rifampicina-dipendenti si limita a questo sottogruppo di pazienti. Questo primo tipo di reazione è caratteristico dei pazienti che seguono un regime intermittente o nei quali il trattamento con rifampicina è stato temporaneamente interrotto. Gli altri tipi di insufficienza renale da rifampicina si verificano durante i primi mesi di trattamento continuo e la ricerca di anticorpi rifampicina-dipendenti è sempre negativa (39).

### **Danno renale da cristalluria e deposizione di cristalli**

Per quanto ormai poco utilizzata, la sulfadiazina è stata maggiormente impiegata negli anni '90 nei pazienti con AIDS ed encefalite da toxoplasma; questo si è accompagnato a un riemergere degli effetti negativi

e l'insufficienza renale è proprio una di queste complicanze dimenticate. I sulfamidici precipitano nelle vie urinarie a causa della loro bassa solubilità in ambiente acido, soprattutto in presenza di disidratazione e ipoalbuminemia. La conferma della diagnosi richiede la dimostrazione di litiasi urinaria radiotrasparente con l'ecografia; l'analisi delle urine rivela cristalli con la caratteristica forma a "covoni di grano". La terapia consiste in una reidratazione forzata e nell'alcalinizzazione delle urine (40).

La ciprofloxacina può essere causa di insufficienza renale secondaria a nefrite tubulo-interstiziale immunomediata, mentre un danno diretto tubulare è stato riportato in casi di sovradosaggio (41). Sono, inoltre, stati segnalati casi di insufficienza renale secondaria a formazione di grossi cristalli di ciprofloxacina che hanno determinato idronefrosi (42).

Recentemente sono stati segnalati 2 casi di insufficienza renale acuta dopo alte dosi di ciprofloxacina in pazienti anziani per i quali la biopsia renale ha mostrato deposizione intratubulare di cristalli di ciprofloxacina simili a quelli descritti in precedenza nel sedimento urinario. Un esame appropriato del sedimento urinario utilizzando un polarizzatore ed eseguito entro un tempo ragionevole dall'esposizione del paziente al farmaco dovrebbe essere sufficiente per diagnosticare la nefropatia da cristalli di ciprofloxacina senza bisogno della biopsia renale (43). Ci sono, inoltre, numerosi *case report* di compromissione della funzione renale e insufficienza renale acuta dopo somministrazione di amoxicillina e riscontro di cristalluria che può essere microscopica, con deposizione intraparenchimale di cristalli e conseguente danno tubulare, o macroscopica, con deposizione nelle vie urinarie di grossi cristalli e conseguente nefropatia ostruttiva (44-46).

### **Insufficienza renale acuta secondaria a rhabdomiolisi**

La daptomicina è un agente antibatterico che fornisce una copertura sui patogeni gram-positivi tra cui lo *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistente e gli enterococchi resistenti alla vancomicina. Anche se è ben tollerata negli studi clinici, sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi e insufficienza renale acuta secondaria (47, 48).

Recentemente è stato segnalato un caso di insufficienza renale ed epatica acuta in assenza di rhabdomiolisi (49).

## **CONCLUSIONI**

Essere a conoscenza che gli antibiotici possono causare danno renale è il primo passo per evitarlo o per riconoscere precocemente eventuali lesioni renali. Altrettanto importante è individuare i fat-

tori che aumentano il rischio di nefrotossicità che includono caratteristiche specifiche del paziente e del farmaco stesso. Anche se con meccanismi diversi, tutti i compartimenti del rene sono soggetti a danno da antibiotici che, dal punto di vista clinico, si traducono in disfunzioni tubulari, insufficienza renale acuta, sindrome nefritica e insufficienza renale cronica.

Esistono misure generali che possono prevenire il danno renale da antibiotici; fondamentale è valutare la funzione renale prima di iniziare la terapia e, conseguentemente, regolare il dosaggio del farmaco. Altrettanto importante è evitare la combinazione di più farmaci nefrotossici, riconoscere eventuali fattori di rischio legati alla condizione del paziente e correggerli, assicurare un'adeguata idratazione prima e nel corso della terapia, utilizzare, quando possibile, antibiotici non nefrotossici e, infine, monitorare la funzione renale durante la terapia.

La maggior parte degli episodi di danno renale indotto da antibiotici è reversibile e la funzione renale torna ai livelli basali, a condizione che il danno sia riconosciuto precocemente e che il farmaco venga sospeso. Al primo segno di danno renale è necessario rivedere la lista dei farmaci prescritti per identificare il (o i) farmaco (i) responsabile (i); sospendere l'antibiotico aggiunto più di recente potrebbe essere il primo passo unitamente a una particolare attenzione a evitare ulteriori insulti renali, quali l'ipotensione, la disidratazione o la concomitante somministrazione di altri farmaci nefrotossici.

## **RIASSUNTO**

*Il danno renale da antibiotici è evenienza comune. Nelle corsie ospedaliere rappresenta circa il 10% degli episodi di insufficienza renale acuta ed il 60% di danno renale da farmaci. A maggior rischio sono i pazienti anziani, con preesistente insufficienza renale cronica, disidratati, con comorbidità e ricoverati nelle terapie intensive. Il rene è particolarmente soggetto a danno a causa di vari fattori quali l'alta concentrazione dell'agente tossico, l'elevato flusso di sangue e l'ambiente relativamente ipossico. Il danno renale da antibiotici riconosce meccanismi patogenetici diversi e tutte le strutture renali possono essere colpite in modo da determinare sindromi diverse. Diventa quindi di fondamentale importanza clinica riconoscere gli antibiotici con potenziale effetto nefrotossico in modo da stabilirne il dosaggio sulla base della funzione renale e correggere tutti i fattori che ne possono potenziare la tossicità.*

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI**

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

**CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI**

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

**BIBLIOGRAFIA**

- Kevin N, Abdul H, Susan H. Hospital-Acquired Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
- Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International* advance online publication, 1 December 2010.
- Harbir SK, Madhu CB, Thangamani M, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 212-7.
- Naughton CA. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-50.
- Perazella MA. Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 399-409.
- Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2919-27.
- Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1275-83.
- Kaloyanides GJ, Bosmans JL, DeBroe ME. Antibiotic and Immunosuppression-related renal failure. In Schrier RW (ed): *Diseases of the Kidney and Urogenital Tract*, edited by Schrier RW, Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1137-74.
- Rougier F, Ducher M, Maurin M, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 493-500.
- Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 2009; 102: 873-80.
- Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 144-50.
- Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdman EA. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (7): 2887-91.
- Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of Gentamicin's Nephrotoxic Effect on Patients with Infective Endocarditis: A Prospective Observational Cohort Study of 373 Patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 65-71.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011; 79: 33-45.
- Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination? *Am J Med* 2010; 123 (2): 182.
- Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101.
- Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Muller M, Tschernko E. Influence of Vancomycin on Renal Function in Critically Ill Patients after Cardiac Surgery. *Continuous versus Intermittent Infusion. Anesthesiology* 2009; 111: 356-65.
- Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79.
- Salazar MN, Matthews M, Posadas A, Ehsan M, Graeber C. Biopsy proven interstitial nephritis following treatment with vancomycin: a case report. *Conn Med* 2010; 74 (3): 139-41.
- Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64: 155-8.
- Mendes CA, Burdman EA. Polymyxins - a review focusing on their nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56 (6): 752-8.
- Mendes CA, Cordeiro JA, Burdman EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1948-55.
- Beirne GJ, Hansing CE, Octaviano GN, Burns RO. Acute renal failure caused by hypersensitivity to polymyxin B sulfate. *JAMA* 1967; 202: 156-8.
- Kalleh H, Hamida CB, Ksibi H, et al. Suspected acute interstitial nephritis induced by colistin. *J Nephrol* 2005; 18: 323-6.
- Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 768-72.
- Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.
- Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (7): 1051-7.
- Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17.
- Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-Associated Acute Interstitial Nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: e17-20.
- Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improve renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940-6.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778-83.
- Lien YH, Hansen R, Kern WF, et al. Ciprofloxacin induced granulomatous interstitial nephritis and localised elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 598-602.
- Singer DR, Simpson JG, Catto GR, Johnston AW. Drug hypersensitivity causing granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 11: 357-9.
- Audimoolam VK, Bhandari S. Clarithromycin-induced granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2654-5.
- Namagondlu G, Low SE, Seneviratne R, Banerjee A. Acute renal failure from nitrofurantoin-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *QJM* 2010; 103: 49-52.
- Salazar MN, Matthews M, Posadas A, Ehsan M, Graeber C. Biopsy proven interstitial nephritis following treatment with vancomycin: a case report. *Conn Med* 2010; 74 (3): 139-41.
- Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ, Schwartz MM. Renal Vasculitis Associated With Ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (3): 516-9.
- Zaigaykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J* 2006; 8 (10): 726-7.

39. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-Associated Acute Renal Failure: Pathophysiologic, Immunologic, and Clinical Features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.
40. de Sequera P, Albalade M, Hernandez J, et al. *Postgrad Med J* 1996; 72 (851): 557-8.
41. Dharnidharka VR, Nadeau K, Cannon CL, Harris HW, Rosen S. Ciprofloxacin overdose: Acute renal failure with prominent apoptotic changes. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 710-2.
42. Chopra N, Fine PL, Price B, Atlas I. Bilateral hydronephrosis from ciprofloxacin induced crystalluria and stone formation. *J Urol* 2000; 164: 438.
43. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin Crystal Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 330-5.
44. Boursas M, Benhassine L, Kempf J, et al. [Obstructive renal insufficiency caused by amoxicillin crystalluria]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16 (7): 908-10.
45. Fogazzi GB, Cantù M, Saglimbeni L, Daudon M. Amoxicillin, a rare but possible cause of crystalluria. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 212-4.
46. Labriola L, Jadoul M, Daudons M, Pirson Y, Lambert M. *Clin Nephrol* 2003; 59 (6): 455-7.
47. Kazory A, Dibadj K, Weiner ID. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 578-9.
48. Edwards CM, King K, Garcia RJ. Early-onset rhabdomyolysis associated with daptomycin. *Infect Dis Clin Pract* 2006; 14: 327-8.
49. Abraham G, Finkelberg D, Spooner LM. Daptomycin-Induced Acute Renal and Hepatic Toxicity Without Rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (5): 719-21.