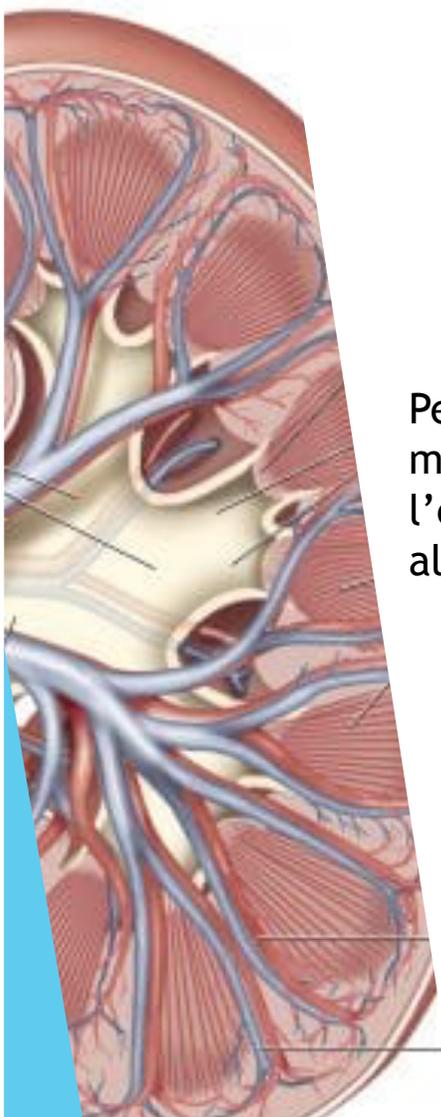


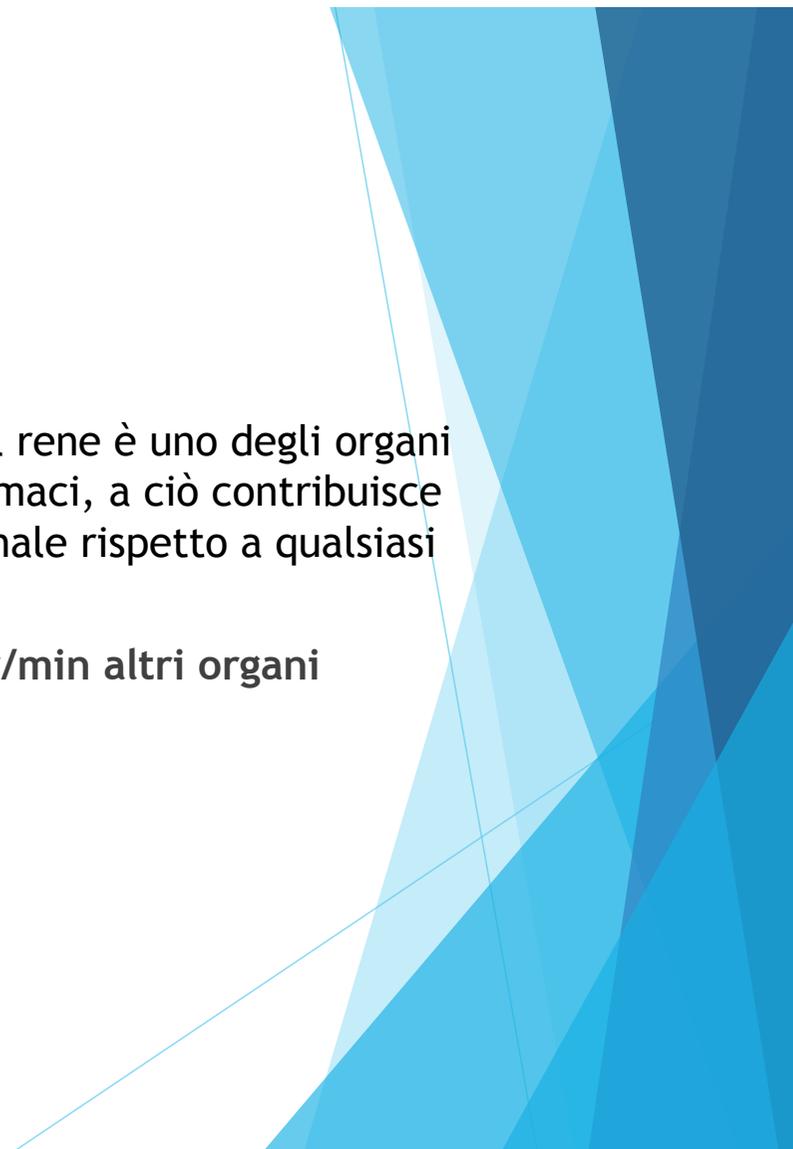
ADR renali





Per la sua principale funzione emuntoria, il rene è uno degli organi maggiormente esposti alla tossicità dei farmaci, a ciò contribuisce l'elevato apporto ematico/gr di tessuto renale rispetto a qualsiasi altro organo (eccetto il polmone)

rene 3,5 ml/gr/min vs 0,7 ml/gr/min altri organi



Fattori di rischio

1. **Sesso** - le donne sono più suscettibili all'azione nefrotossica di aminoglicosidi e analgesici.
2. **Età** - l'età avanzata è un fattore di rischio per l'utilizzo di più farmaci (politerapia) e per la riduzione del filtrato glomerulare. Inoltre l'anziano è particolarmente sensibile alla nefrite interstiziale da farmaci.
3. **Etnia** - diversi studi clinici indicano un'incidenza di insufficienza renale in fase terminale circa 8 volte superiore nei maschi ipertesi afroamericano rispetto a quelli caucasici;
4. **Stupefacenti** - eroina, cocaina ed ecstasy, seppur con manifestazioni diverse, sono tra le sostanze d'abuso maggiormente coinvolte nelle complicanze renali;
5. **Malattie renali preesistenti** - i reni di pazienti già affetti da malattie renali possono avere una ridotta capacità di recupero in seguito ad insulto tossico;
6. **Deplezione di volume/ipotensione** - causata da ridotto apporto di sodio, ipoalbuminemia o assunzione di diuretici, rappresenta un fattore di rischio per la nefrotossicità indotta da antibiotici aminoglicosidici;
7. **Malattie epatiche** - uno studio retrospettivo ha documentato che le malattie del fegato rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatie da aminoglicosidi

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

ESTRAZIONE DALLE RNF

Segnalazioni per SOC/ART						
SOC: Patologie renali e urinarie						
Data Inserimento: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
WARFARIN SODICO	0	96	59	2	157	11,1%
ACIDO ACETILSALICILICO	0	40	44	0	84	6%
RIVAROXABAN	1	29	31	2	63	4,5%
METFORMINA CLORIDRATO	7	43	2	1	53	3,8%
METFORMINA	4	26	18	0	48	3,4%
DABIGATRAN ETEXILATO	5	21	17	1	44	3,1%
APIXABAN	0	22	19	1	42	3%
TERIPARATIDE	0	2	26	5	33	2,3%
CLOPIDOGREL	0	15	14	0	29	2,1%
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	0	23	5	0	28	2%
BEVACIZUMAB	0	11	16	0	27	1,9%
FUROSEMIDE	1	22	3	1	27	1,9%
IDROCLOROTIAZIDE	0	15	9	0	24	1,7%
SOFOSBUVIR	0	14	8	0	22	1,6%
LENALIDOMIDE	0	15	6	1	22	1,6%
ENOXAPARINA SODICA	2	12	8	0	22	1,6%

Forme cliniche

La malattia renale da farmaci si manifesta principalmente come nefrite interstiziale, infiammazione renale con prevalente coinvolgimento dell'interstizio. Potendosi associare a danni tubulari, non di rado vengono utilizzate le espressioni nefrite tubulo - interstiziale acuta e cronica

Nefropatie interstiziali acute

Possono essere causate da antibiotici aminoglicosidici, FANS, ACE-inibitori, IPP e acido 5-aminosalicilico. Si tratta di malattie infiammatorie acute caratterizzate da:

- infiltrato cellulare nell'interstizio renale
- edema interstiziale
- danno a carico delle cellule tubulari (in particolare del tubulo prossimale)

Le caratteristiche cliniche della nefrite tubulo-interstiziale acuta sono variabili, ma l'insufficienza renale acuta, con o senza oligouria, correlata temporalmente con l'assunzione di un farmaco responsabile è tipica.

La febbre è frequente e si può accompagnare a rash orticarioide; nel sedimento urinario si riscontrano leucociti, eritrociti e proteine in quantità modesta.

Fa eccezione la malattia indotta da FANS nella quale febbre e rash sono di norma assenti

Nefropatie interstiziali croniche

Possono essere causate da analgesici, ciclosporina e FANS. La nefrite interstiziale cronica ha in genere un decorso subdolo: la perdita progressiva della funzione renale può evolvere in insufficienza renale terminale.

Nella nefrotossicità cronica da **analgesici** si riscontrano:

- dolore lombare
- ematuria
- cefalee
- malessere
- calo ponderale e dispepsia

Una particolare forma di nefrite tubulo-interstiziale cronica è associata all'uso di **ciclosporina**: è caratterizzata da fibrosi a strisce dell'interstizio, specie midollare, con sclerosi e obliterazione dei capillari peritubulari e delle arteriole afferenti.

Possono danneggiare in modo cronico l'interstizio renale anche i **composti del litio**, che determinano comparsa di poliuria e alterazioni elettrolitiche.

Meccanismi patogenetici

Le nefropatie da farmaci sono riconducibili a diversi meccanismi fisiopatologici inquadrabili in due categorie:

- **con meccanismo indiretto** che si esplica attraverso un processo fisiopatologico non specificatamente caratterizzato da un danno renale (es. riduzione flusso ematico renale, risposta immunitaria...);
- **con meccanismo diretto**, caratterizzato da azione tossica del farmaco sul sistema tubulare del rene, shock osmotico o deposizione di cristalli.

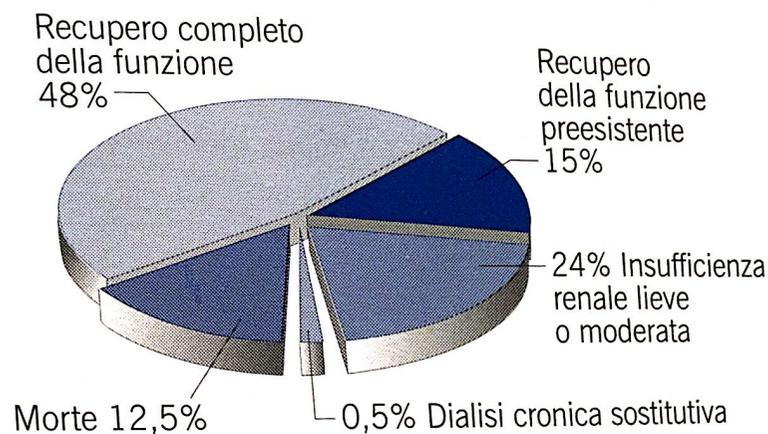
L'instaurarsi di meccanismo nefrotossici farmaco-dipendenti, oltre a esser direttamente correlato con il dosaggio della terapia, ha maggior peso quando siano presenti determinate condizioni concomitanti. Oltre alle già citate, è da ricordare anche la possibilità di interazione tra farmaci.

Danno indiretto

- gli agonisti alfa-adrenergici sono in grado di ridurre la perfusione renale causando un deterioramento acuto della funzionalità renale;
- l'amfotericina B, per la sua natura anfotera, riesce a interpersi a livello delle membrane cellulari causando vasocostrizione delle arteriole afferenti ed efferenti del glomerulo;
- i mezzi di contrasto iodati, per la loro elevata osmolarità rispetto al plasma, possono determinare incremento di calcio a livello intracellulare, attraverso un'iniziale vasodilatazione seguita da una prolungata vasocostrizione. Possono inoltre ridurre la perfusione ematica a livello midollare, con conseguente ipossia, produzione di specie reattive dell'ossigeno e necrosi cellulare con occlusione tubulare.
- l'emodinamica renale può esser alterata da
 - ACE inibitori e sartani
 - FANS e COXIB
 - diuretici

■ La mortalità per insufficienza renale acuta secondaria a farmaci nefrotossici arriva al 12,5% dei casi. Solo lo 0,5% dei pazienti deve essere sottoposto a terapia dialitica sostitutiva cronica della funzione renale.²⁶ A distanza di sei mesi dall'evento, il 48% dei pazienti recupera pienamente la funzione renale, il 15% ripristina la funzione renale preesistente, mentre nel 24% dei casi persiste lieve o moderata insufficienza renale (figura 1).

FIGURA 1 Esiti di insufficienza renale acuta da farmaci nefrotossici



Danno diretto

I farmaci presentano a livello renale una concentrazione fino a 50 volte più elevata rispetto a quella plasmatica, pertanto le cellule tubulari sono particolarmente esposte all'azione diretta di diversi agenti terapeutici. In particolare tale effetto è dovuto a: **aminoglicosidi**, **FANS**, diversi **antivirali** inclusi gli **inibitori della trascrittasi inversa** utilizzati nell'infezione da HIV. I meccanismi non sono ad oggi completamente chiariti, tuttavia per gli antivirali è ipotizzabile che il danno sia determinato da un meccanismo che determina accumulo tossico degli inibitori della trascrittasi inversa.

Gli stessi farmaci per HIV possono determinare, insieme ad **aciclovir**, **MTX** e ai **sulfamidici**, una deposizione di cristalli o calcoli che determinano danno renale.

Esiste anche la possibilità di un danno renale di tipo osmotico, tra i farmaci responsabili è possibile citare **mannitolo** e **immunoglobuline** associate a saccarosio o matosio-glucosio.

Cefalosporine, **contraccettivi** e **clopidogrel** possono determinare microangiopatia trombotica (molto raro).

TABELLA 1 Farmaci potenzialmente nefrotossici

Classe	Farmaci
Antibatterici	Aminoglicosidi, sulfamidici, amfotericina B, polimixina, bacitracina, rifampicina, cefaloridina, meticillina, acido aminosalicilico, pentamidina
Analgesici	Salicilati, paracetamolo, fenacetina, fenilbutazone e altri FANS
Induttori di immunocomplessi	Penicillamina, captopril, levamisolo, sali d'oro
Immunosoppressori	Ciclosporina, tacrolimus
Antiblastici	Cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide, streptozocina, metotrexato, nitrosouree (lomustina, carmustina, metil lomustina), doxorubicina, daunorubicina
Sostanze implicate nella formazione di metemoglobina	Anestetici locali (benzocaina, prilocaina), antimicrobici (cloroquina, dapsone, primachina, sulfamidici), analgesici (fenazopiridina, fenacetina), nitrati e nitriti (nitrito di amile, butil nitrito, isobutil nitrito, sodio nitrito), aminofenolo, coloranti anilini, bromati, clorati, metoclopramide, nitrobenzene, ossido nitrico, nitroglicerina
Inibitori di pompa protonica	Esomeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo

Il caso clinico

G.E. di 42 anni ha sofferto in passato di colite ulcerosa, trattata per 4 anni con Mesalazina (500 mg 3 vv/die) che aveva permesso la remissione di malattia.

Un anno dopo erano stati riscontrati leucociti e proteine in un esame delle urine. Sospettando una tubercolosi renale, nonostante il test per la tubercolina negativo, fu trattato con etambutolo, isoniazide e rifampicina per 8 mesi, con monitoraggio trimestrale della funzionalità renale.

Poche settimane dopo la conclusione della terapia per la TBC renale, G.E. si presenta in ospedale con febbre, debolezza e artralgia; gli esami di laboratorio evidenziarono immediatamente insufficienza renale acuta. All'esame ecografico i reni apparivano di dimensioni ridotte e la biopsia mostrò fibrosi interstiziale, atrofia tubulare, infiammazione interstiziale con infiltrato di cellule immunitarie.

**IL RITARDO NELLA DIAGNOSI HA FAVORITO LO SVILUPPO
DI DANNO RENALE CRONICO DA MESALAZINA**