

Le nefropatie da farmaci

Pietro Amedeo Modesti, Francesco Burberi, Federico Moroni

Drug-induced nephropathy is an important cause of renal injury which is reversible when detected early. Unfortunately, the clinical signs may not be apparent in the early phases and the nephropathy may become evident only at an advanced stage with an acute deterioration of the renal functions or chronic renal insufficiency. It is particularly important not only to know the nephrotoxic potential of the different drug groups, but especially to recognize the patient's risk factors that could be modified or that should preclude the use of these drugs. The presence of comorbid conditions such as older age, diabetes mellitus and congestive heart failure significantly influences the patient's ability to recover from the toxic effects. Many drugs can injure the kidneys, but they cause renal injury via only a few common mechanisms. The aim of the present review is to examine the main clinical presentations of drug-induced nephropathy.

(Ann Ital Med Int 2003; 18: 126-135)

Key words: Acute renal failure; Chronic renal failure; Drugs.

Introduzione

I danni renali da farmaci raramente si manifestano con segni clinici evidenti (oliguria o ematuria). Più spesso esordiscono in maniera paucisintomatica, così che di solito vengono riconosciuti solo in fase di insufficienza renale conclamata, anche perché non esistono marker sierologici, a parte un'aspecifica riduzione della filtrazione glomerulare, per evidenziare un danno renale farmaco-indotto. Prima di essere riconosciute clinicamente, queste malattie devono quindi essere sospettate, e talvolta attese, dal medico.

Il secondo aspetto che rende le nefropatie da farmaci particolarmente insidiose è il fatto che queste forme di solito sono reversibili se si interrompe la somministrazione dell'agente nefrotossico, ma se non sono prontamente diagnosticate, possono portare ad un'insufficienza renale acuta o addirittura possono progredire verso un'insufficienza renale cronica. Negli ultimi 20 anni in Europa si è ridotta l'incidenza dell'insufficienza renale acuta da traumi, da cause chirurgiche o ostetriche, e questo ha contribuito alla riduzione del numero dei casi totali¹ ma è progressivamente aumentata l'incidenza di insufficienza renale acuta da causa medica. I casi con etiologia iatrogena in Francia secondo stime recenti costituiscono circa il 20% dei casi totali^{2,3} e dati simili sono stati rilevati anche in Spagna tra i pazienti ricoverati nei 13 ospedali maggiori di Madrid⁴. Tra le cause di insufficienza renale cronica la nefropatia da farmaci, sia pure in decremento dopo il bando della fenacetina, in Europa ha ancora un'incidenza intorno al 5-10% tra i pazienti che iniziano

la dialisi^{5,6}. Negli Stati Uniti la percentuale di insufficienza renale cronica dovuta a farmaci è intorno al 3%^{7,8}.

Il terzo aspetto, che acquista estrema importanza nella pratica clinica, è che i quadri più comuni non sono quelli su base idiosincrasica, che compaiono in maniera imprevedibile, ma sono invece quelli su base emodinamica che compaiono in pazienti predisposti (soggetti anziani o ipovolemici) e che quindi potrebbero essere prevenuti.

Scopo di questa breve rassegna non è quello di fornire un elenco delle complicazioni renali dei singoli farmaci, ma piuttosto di richiamare i tipi essenziali di presentazione clinico-patologica delle nefropatie da farmaci e gli elementi che possono fare da guida per una diagnosi precoce.

Alterazioni della funzione renale su base emodinamica (insufficienza renale acuta prerenale)

Alcuni farmaci, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), possono causare un'insufficienza renale su base emodinamica. In questo caso il rischio di comparsa di insufficienza renale acuta è legato alle caratteristiche del paziente, perché i soggetti maggiormente predisposti sono gli anziani o i pazienti con ipovolemia assoluta (da eccesso di diuretici) o relativa (da insufficienza cardiaca), specie se la somministrazione del farmaco è associata ad un'importante riduzione della pressione arteriosa sistemica.

Farmaci antinfiammatori non steroidei

In condizioni normali le prostaglandine (PG) renali non giocano un ruolo di rilievo nel mantenimento del flusso renale, ma nei soggetti anziani o nei pazienti ipovolemici, le PG vasodilatanti sintetizzate dal rene (PGE2 e PGI2)

giocano un ruolo importante nel mantenere il flusso della midollare renale, modulando a livello dell'arteriola afferente e dei vasa recta l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina^{9,10} (Fig. 1). Il blocco della ciclossigenasi (COX) può portare all'inibizione di questo meccanismo, ridurre il flusso renale e causare un aumento della ritenzione di sodio. Nel 5% della popolazione generale, la somministrazione di FANS è associata ad aumento del peso corporeo, con comparsa di edemi declivi. Questo effetto si manifesta clinicamente con una riduzione della risposta di circa il 15-20% ai diuretici dell'ansa. Nelle condizioni cliniche dove il flusso renale diviene dipendente dalla sintesi di PG, la somministrazione di FANS può causare una brusca riduzione della perfusione renale e nei casi più gravi si arriva alla comparsa di insufficienza renale acuta¹¹. Questa può manifestarsi, nel paziente predisposto, anche per una singola assunzione del FANS e di solito è dose-dipendente¹². Uno studio recente ha mostrato che nei pazienti di età > 65 anni l'assunzione di ibuprofene aumenta del 58% il rischio di insufficienza renale acuta (rischio relativo 1.58). Il rischio relativo era 0.94 per una dose di 1200 mg/die ma passava a 1.89 quando la dose era compresa tra 1200 e 2400 mg/die e a 2.32 per dosi più alte^{13,14}. Il rischio è tanto maggiore quanto più lunga è l'emivita del farmaco impiegato, perché una lunga emivita comporta un mancato recupero della funzione renale al momento della somministrazione della dose seguente. Era stato prospettato che alcuni FANS, in particolare gli inibitori della COX-2, potessero avere minori effetti renali, ma studi recenti indicano che la COX-2 con-

tribuisce in maniera importante alla sintesi di PGE₂ e PGI₂ a livello della midollare renale e che i farmaci COX-2 selettivi hanno effetti sull'emodinamica renale e sulla omeostasi del sodio simili a quelli degli altri FANS¹⁵⁻¹⁷. Quindi tutti i FANS condividono un potenziale effetto avverso sull'emodinamica renale nei pazienti con ipovolemia efficace o assoluta e per questo la somministrazione di un FANS ad un paziente a rischio deve essere sempre accompagnata da un controllo della funzione renale. Il pronto riconoscimento della sindrome e l'interruzione del farmaco responsabile portano di solito, specie nel caso delle forme acute, ad un buon recupero della funzione renale⁷.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

A differenza dei FANS, gli ACE-inibitori somministrati anche ad alte dosi nell'insufficienza cardiaca aumentano l'eliminazione renale di sodio e potenziano l'effetto dei diuretici. Infatti la somministrazione di ACE-inibitori riduce le resistenze post glomerulari¹⁸ e provoca un aumento del flusso renale con riduzione del riassorbimento passivo di sodio. Tuttavia nei pazienti con insufficienza cardiaca e in quelli con ipertensione nefrovascolare da stenosi dell'arteria renale si può arrivare ad un'insufficienza renale acuta per gli effetti emodinamici conseguenti ad un'acuta riduzione della pressione di perfusione renale. Infatti nei pazienti con grave riduzione della funzione ventricolare sinistra l'angiotensina contribuisce al mantenimento del filtrato glomerulare aumentando il tono dell'arteriola efferente anche se d'altra parte favorisce

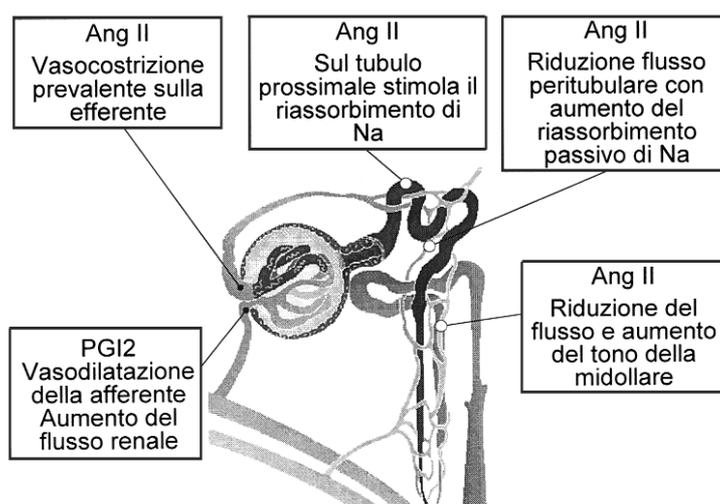


FIGURA 1. Sedi di azione dell'angiotensina II (Ang II) e della prostaciclina (PGI₂) come meccanismi di compenso intrarenali in condizioni di ipoperfusione (ipotensione sistemica, stenosi grave dell'arteria renale, contrazione del volume extracellulare, insufficienza cardiaca).

Na = sodio.

il riassorbimento di sodio da parte del tubulo prossimale sia con un'azione diretta, sia riducendo il flusso nei capillari peritubulari (Fig. 1). L'uso degli ACE-inibitori e degli antagonisti AT₁ causa una lieve riduzione della pressione intraglomerulare, che è alla base dell'effetto nefroprotettivo di questi farmaci, e riduce la filtrazione glomerulare con un conseguente limitato aumento dei valori di creatinemia del 10-20%^{19,20}. Questa riduzione della clearance della creatinina è però ampiamente compensata dal vantaggio offerto dall'aumentata natriuresi per incremento del flusso nei capillari peritubulari con conseguente riduzione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale. Solo se l'incremento della creatinina è > 30% rispetto al valore iniziale o se ripetute misurazioni mostrano un peggioramento progressivo degli indici di funzionalità renale, è invece opportuno interrompere gli ACE-inibitori. Infatti nei pazienti nei quali la filtrazione glomerulare è dipendente dalla pressione di perfusione, per una marcata ipotensione (pressione arteriosa media < 60 mmHg) o per un contemporaneo eccessivo uso di diuretici⁷ o per una diarrea, si può infatti arrivare ad un crollo della filtrazione glomerulare e alla comparsa di insufficienza renale acuta. Un improvviso deterioramento della funzione renale, segnalato da un aumento della creatinemia di almeno 0.5 mg/dL in pazienti con valori basali < 2.0 mg/dL e di almeno 1 mg/dL in pazienti con valori basali > 2 mg/dL è stato riportato nel 2.4% dei 6090 pazienti arruolati nello studio CONSENSUS II²¹. Nello studio SOLVD lo stesso aumento della creatinemia è stato rilevato nel 16% dei pazienti assegnati ad enalapril contro il 12% dei pazienti assegnati al placebo, con una differenza del 4% legata al farmaco²². Queste percentuali sono molto più basse se si considerano gli studi condotti su pazienti con normale funzione cardiaca come lo studio HOPE dove si è avuto un aumento della creatinina di 0.5 mg/dL solo nello 0.1% dei pazienti nel corso della settimana di screening (circa 11 000 pazienti trattati con ramipril 2.5 mg/die) e nessun caso nel corso dello studio²³.

All'inizio del trattamento un'attenzione particolare nel singolo paziente con insufficienza cardiaca deve essere quindi posta nella scelta del dosaggio del farmaco^{24,25}. In particolare deve essere scelta la dose più alta che non provochi ipotensione. L'incidenza di ipotensione in seguito all'uso di ACE-inibitori è di solito più cospicua con i farmaci a lunga emivita o nelle condizioni nelle quali l'emivita del farmaco sia prolungata, come avviene nei casi di insufficienza renale lieve, specie se si impiega un farmaco a prevalente clearance renale. Ai pazienti trattati con diuretici deve essere consigliato di porre attenzione ad una brusca riduzione del peso corporeo, il segno più facilmente rilevabile di una dose eccessiva di diuretici, che è in stret-

ta relazione con l'insorgenza di insufficienza renale acuta di tipo prerenale come rilevato anche in una subanalisi dello studio SOLVD²⁵. Altre condizioni di rischio, oltre all'uso concomitante di diuretici o di FANS, sono l'età avanzata, un'insufficienza renale preesistente e il diabete²⁶.

Il trattamento cronico nella maggioranza dei pazienti è tollerato per anni, ma un'insufficienza renale acuta può comparire in occasione di malattie intercorrenti come influenza, polmonite, gastroenteriti, o quando le condizioni emodinamiche peggiorano. In questo caso i pazienti a rischio richiedono monitoraggio più stretto della creatinina per potere individuare il momento in cui è opportuna una sospensione temporanea del trattamento. L'insufficienza renale acuta di tipo prerenale da ACE-inibitori è infatti di solito reversibile con la sospensione temporanea della terapia e la reintegrazione di liquidi.

Il medico deve quindi ricercare un'eventuale modificazione della funzione renale sia all'inizio del trattamento che in occasione di cambiamenti dello stato clinico o del trattamento farmacologico. Secondo uno studio condotto in Gran Bretagna su un campione di 277 medici di base²⁷, 235 (85%) riferivano di eseguire un controllo della clearance della creatinina prima dell'inizio della terapia con ACE-inibitori, ma solo 93 medici (34%) lo ripetevano dopo l'inizio della terapia, mentre 42 (15%) ammettevano di non farlo mai. Inoltre, sebbene la comparsa di una disfunzione renale fosse stata rilevata in 15 su 122 pazienti la maggioranza di questi continuava il trattamento senza ulteriori indagini.

Le stesse attenzioni dovranno essere poste nel trattamento di un paziente iperteso nel quale non sia stata esclusa la presenza di stenosi bilaterale delle arterie renali o di una stenosi monolaterale di un singolo rene funzionante²⁸.

In conclusione il medico deve considerare: 1) l'opportunità di eseguire un controllo della funzione renale prima di iniziare la terapia con ACE-inibitori o con antagonisti dell'angiotensina II, specie nei pazienti che abbiano condizioni predisponenti allo sviluppo di una nefropatia (pazienti anziani, con arteriopatia periferica, insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione o concomitante trattamento con FANS o diuretici ad alte dosi); 2) la necessità di rivalutare la funzione renale dopo 7-10 giorni dall'inizio della terapia e ricontrollarla periodicamente nei pazienti ad alto rischio; 3) effettuare un controllo nei pazienti più vulnerabili in occasione di condizioni cliniche intercorrenti, come influenza, polmonite, gastroenterite, o se viene modificato il trattamento farmacologico; 4) sospendere temporaneamente il trattamento solo qualora l'incremento della creatinina sia > 30% rispetto al va-

lore iniziale tenendo conto che in condizioni come l'insufficienza cardiaca grave è opportuno cercare di riprendere il trattamento adattandolo al paziente, in considerazione dei vantaggi clinici dimostrati.

Nefropatie da danno renale diretto

Alcuni farmaci, come gli aminoglicosidi (in ordine decrescente di tossicità: neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, streptomina)²⁹, i mezzi di contrasto iodati, l'amfotericina B e il cisplatino (Tab. I)³⁰, sono in grado di causare una necrosi tubulare acuta per tossicità tubulare diretta. In questi casi di solito la comparsa di un'insufficienza renale acuta non si associa ad una contrazione della diuresi. Anche i livelli plasmatici del farmaco non costituiscono un indice predittivo, perché ad esempio gli aminoglicosidi, dopo essere stati liberamente filtrati e riassorbiti per pinocitosi a livello del tubulo contorto prossimale, si accumulano nella corticale renale³¹ così che la loro emivita a livello renale è di oltre 100 ore, mentre l'emivita plasmatica è di circa 3 ore. Quindi anche in presenza di normali livelli plasmatici o addirittura anche dopo l'interruzione del farmaco, può comparire un'insufficienza renale acuta senza oliguria. Di solito queste forme si caratterizzano per la comparsa nel sedimento urinario di cilindri granulosi o ialino-granulosi di colore bruno. La compromissione del tubulo prossimale può essere responsabile di una sindrome di Fanconi, caratterizzata da proteinuria tubulare, glicosuria con euglicemia, bicarbonaturia, fosfaturia, aminoaciduria, aumento della natriuresi e della kaliuresi. L'ipomagnesemia da iperescrezione di magnesio è legata ad un danno del tubulo prossimale³², mentre la comparsa di diabete insipido nefrogenico indica invece un danno a carico del dotto collettore. Anche in questo caso i pazienti di età avanzata, o che presentano una malattia renale di base, o ipovolemia, o che ricevono farmaci nefrotossici in combinazione sono più a rischio di sviluppare la necrosi tubulare acuta. Il trattamento della nefrotossicità da aminoglicosidi è essenzialmente di supporto alla funzione renale³¹.

La comparsa di una riduzione acuta della funzione renale è una delle più importanti complicazioni dell'uso di mezzi di contrasto iodati. Esordisce con le caratteristiche cliniche di un'insufficienza renale prerenale entro 48 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto e di solito regredisce in circa 2 settimane³³. L'incidenza di nefropatia da mezzi di contrasto iodati non ionici è intorno al 2% nella popolazione generale^{33,34}, ma in pazienti ad alto rischio può andare dal 5% nei pazienti con lieve riduzione della funzione renale³⁵ al 50% in quelli con grave riduzione della funzione renale e diabete^{36,37}. Altri fattori di rischio legati al paziente sono l'insufficienza car-

TABELLA I. Presentazioni cliniche possibili delle nefropatie acute da farmaci^{29,30}.

<i>Insufficienza renale di tipo prerenale</i>
Da alterato rapporto resistenze vascolari sistemiche/renali
Vasodilatazione sistemica
Antipertensivi, anestetici
Vasocostrizione renale
Ciclosporina, amfotericina B, mezzi di contrasto iodati
Da alterata autoregolazione intrarenale
FANS, ACE-inibitori
<i>Insufficienza renale intrinseca</i>
Glomerulopatia da danno immunomediato
Sali d'oro, penicillamina, captopril, mercurio, naprossene
Danno endoteliale (SUE)
Ciclosporina, mitomicina C, cocaina, tacrolimus, estrogeni coniugati, chinina, 5-fluorouracile
Necrosi tubulare acuta
Azione tossica esogena
Acetaminofene, amfotericina B, antibiotici (aminoglicosidi), carbamazepina, chemioterapici (cisplatino), chinolonici, ciclofosfamide, ciclosporina, cisplatino, mezzi di contrasto iodati, metossifluorano, metotrexato, mitramicina, streptazocina, tacrolimus, vincristina
Da rhabdmiolisi
Codeina, barbiturici, diazepam, statine, cocaina
Da emolisi grave
Chinina, chinidina, sulfamidici, idralazina, triamterene, nitrofurantoina
Nefrite interstiziale
Acido valproico, acyclovir, allopurinolo, antibiotici betalattamicibloccanti i recettori H ₂ , captopril, carbamazepina, eritromicina, etambutolo, FANS, fenitoina, fenobarbital, furosemide, mesalazina, omeprazolo, rifampicina, sulfamidici, tiazidici, triamterene, trimetoprim, vancomicina
Da deposito e ostruzione intratubulare
Acyclovir, metotrexato, sulfamidici

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; SUE = sindrome uremico-emolitica.

diaca ed una riduzione della volemia efficace³⁶. La sindrome è legata alla dose totale del mezzo di contrasto e secondo ampi studi clinici la sua frequenza è solo lievemente ridotta dall'impiego di mezzi di contrasto non ionici, caratterizzati da una più bassa osmolarità, rispetto ai mezzi di contrasto ionici ad alta osmolarità^{38,39}.

Dati sperimentali suggeriscono una patogenesi legata ad una vasocostrizione arteriolare renale mediata dall'endotelina-1 in risposta al carico osmolare a livello dell'apparato iuxtaglomerulare con conseguente ischemia midollare e nefrotossicità diretta^{40,41} associata alla liberazione di radicali liberi dell'ossigeno⁴².

Gli effetti sulla durata dell'ospedalizzazione, la possibile insorgenza di insufficienza renale cronica, oltre che l'aumento della mortalità, hanno stimolato numerosi studi di intervento preventivo. L'unico intervento profilattico efficace è un'adeguata idratazione prima e dopo l'iniezione di mezzo di contrasto che riduce il rischio di sviluppare la nefropatia senza tuttavia eliminarla⁴³. Negativi

sono invece i risultati di numerosi studi che hanno tentato di valutare l'effetto di una profilassi farmacologica mediante l'impiego di aminofillina⁴⁴, calcioantagonisti⁴⁵, teofillina⁴⁶, peptide natriuretico atriale⁴⁷, mannitolo⁴³, PG⁴⁸, antagonisti dell'endotelina⁴⁹. Nei pazienti con ridotta funzione renale la somministrazione di N-acetilcisteina in aggiunta alla salina, un trattamento semplice, di basso costo e di ottima tollerabilità, ha mostrato effetti favorevoli in quattro studi clinici controllati⁵⁰⁻⁵³, mentre in altri tre studi si è rivelata inefficace⁵⁴⁻⁵⁶. Una recente meta-analisi di questi studi indica una riduzione del 56% del rischio relativo di nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con insufficienza renale⁵⁷. Il gadolinio usato come mezzo di contrasto paramagnetico in corso di risonanza magnetica, non ha dimostrato di essere nefrotossico, sebbene venga eliminato prevalentemente per via renale⁵⁸.

Anche la nefropatia acuta da ciclosporina si presenta con un quadro simile di insufficienza renale pre-renale legato ad una marcata vasocostrizione nella quale la liberazione di endotelina-1 sembra giocare un ruolo importante⁵⁹. In maniera simile l'amfotericina B determina una riduzione dose-dipendente della perfusione renale, per vasocostrizione acuta dei vasi renali. Una dose cumulativa che supera i 2-3 g causa un danno tubulare diretto e determina così acidosi tubulare distale, difetto di concentrazione urinaria e perdita di potassio (Tab. II)^{29,30}. Dosi più alte possono causare una necrosi tubulare acuta⁵⁹ con insufficienza renale senza oliguria, di solito reversibile dopo la sospensione del farmaco.

Nel 50% dei casi la somministrazione di cisplatino causa un danno tubulare con enzimuria, perdita urinaria di potassio e magnesio⁶⁰⁻⁶². L'infusione lenta del farmaco e un'adeguata idratazione con soluzione salina 12 ore prima dell'infusione e 12 ore dopo, associata alla somministrazione di furosemide o mannitolo per mantenere una diuresi di almeno 100 mL/ora permettono di ridurre il danno tubulare da cisplatino^{63,64}. Il danno da cisplatino è prevalentemente a carico del tubulo prossimale, ma può interessare, con meccanismo dose-dipendente, anche il tubulo distale e il dotto collettore⁶⁵.

Altri agenti chemioterapici che si associano a tossicità tubulare comprendono mitramicina, ciclofosfamide, vincristina e metotrexato^{66,67}.

Un'altra presentazione possibile della nefropatia da farmaci è la sindrome uremico-emolitica. Questa insufficienza renale acuta fulminante da farmaci è stata descritta occasionalmente in pazienti trattati con ciclosporina in seguito a trapianto renale o di midollo osseo⁶⁸⁻⁷⁰ o è correlata con l'uso di mitomicina C, impiegata nel trattamento del carcinoma gastrointestinale⁷¹⁻⁷³ e in chemioterapie combinate con cisplatino e bleomicina⁷⁴. Da un

TABELLA II. Farmaci correlati ad alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base^{29,30}.

Iponatriemia	Aloperidolo, amitriptilina, ciclofosfamide, clofibrato, clorpropamide, diuretici dell'ansa, FANS, flufenazina, narcotici, tiazidici, tioridazina, vincristina
Ipotassiemia	Tiazidici, diuretici dell'ansa
Iperpotassiemia	ACE-inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, eparina, trimetoprim, betabloccanti, ciclosporina
Ipomagnesiemia ed ipocalcemia	Aminoglicosidici, cisplatino
Acidosi metabolica tubulare	Distale (tipo 1) Ciclosporina, amfotericina B, vitamina D (dosi tossiche), litio
Prossimale (tipo 2)	Acetazolamide, sulfanilamide, 6-mercaptapurina

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

punto di vista clinico la sindrome si presenta con una porpora associata a trombocitopenia ed anemia emolitica, con insufficienza renale acuta talvolta con sintomi neurologici fugaci. È legata ad una microangiopatia con trombosi dei piccoli vasi renali e trombosi dell'arteriola afferente, probabilmente attraverso un danno endoteliale che determina l'aggregazione piastrinica^{69,70}.

Alcuni farmaci possono invece determinare vasculite dei piccoli vasi da ipersensibilità con possibile interessamento renale; fra questi, allopurinolo, tiazidici, sali d'oro, fenitoina, penicillina, benziltiouracile⁷⁵. In questi casi è presente proteinuria talvolta nel range nefrosico e istologicamente è rilevabile una glomerulonefrite di tipo membranoso³⁰. L'abuso di eroina è stato correlato con danno renale indotto da poliangeite necrotizzante⁷⁶, mentre altri farmaci, ad esempio naprossene, possono provocare vasculite leucocitoclastica⁷⁷.

Infiammazione interstiziale (nefrite interstiziale acuta)

Un'altra possibile presentazione clinica di un danno renale da farmaci è attraverso una nefropatia interstiziale acuta. Queste forme, che di solito si presentano senza oliguria, devono essere sempre sospettate quando una rapida e grave compromissione della funzione renale segua l'inizio della somministrazione di un nuovo farmaco, di solito penicilline semisintetiche (meticcillina), sulfamidici, rifampicina, diuretici (tiazidici) o allopurinolo (Tab. I). Il tempo di latenza tra l'assunzione del farmaco e la comparsa delle alterazioni renali è variabile e può essere compreso fra 1 giorno, tipico l'esempio della rifampicina, e 18

mesi come nei casi di terapie con FANS⁷⁸. Il quadro clinico è povero perché gli elementi che maggiormente richiamano l'attenzione verso una patologia renale come l'anuria, l'ipertensione arteriosa o gli edemi, di solito sono assenti. Nella maggior parte dei casi è presente dolore lombare da distensione della capsula con febbre, talvolta accompagnata da un rash cutaneo, ma il quadro di presentazione può avere alcune varianti perché nelle nefriti acute tubulointerstiziali indotte da antinfiammatori (ma anche in quelle da ampicillina, rifampicina, interferone o ranitidina), la febbre e il rash cutaneo sono tipicamente assenti. Anche l'esame del sedimento urinario si caratterizza in senso negativo e la povertà dei reperti permette solo di escludere un interessamento glomerulare. Sono tuttavia di solito presenti globuli bianchi, talvolta con cilindri di globuli bianchi e microematuria. Un reperto caratteristico e che, se presente, deve essere valorizzato è l'eosinofilia (talvolta con eosinofilia), che deve essere ricercata utilizzando colorazioni particolari come quella di Hansel e che si rileva in circa il 75% dei casi. Quando è presente, l'eosinofilia ha una sensibilità del 91% ed una specificità dell'85% ma ha un valore predittivo solo del 43%⁷⁹. La proteinuria di solito è di minima entità, anche se nel caso delle nefriti interstiziali da antinfiammatori (fenopropene e mefamato) o da ampicillina, rifampicina o anche da ranitidina, tra i reperti urinari prevale invece la presenza di proteinuria abbondante⁸⁰. La proteinuria è infatti il reperto prevalente nelle nefriti interstiziali da antinfiammatori, dove sebbene i globuli bianchi possano essere presenti nel sedimento urinario, i segni e sintomi di ipersensibilità sono spesso assenti a causa dell'azione antinfiammatoria del farmaco⁸⁰. In questo caso la comparsa di proteinuria e di insufficienza renale associata ad uso di FANS dovrebbe indurre il sospetto clinico di nefrite interstiziale.

Di solito la stretta associazione temporale con l'assunzione del farmaco, il rash cutaneo e la presenza di eosinofilia ed eosinofilia sono i tre punti che devono essere considerati anche nei casi nei quali la presenza di ematuria, che può associarsi alla nefrite interstiziale da meticcillina, potrebbe far sospettare una glomerulonefrite. Caratteristiche di queste forme sono i reperti di disfunzione tubulare. Tra questi prevalgono la poliuria da difetto di concentrazione urinaria e l'acidosi metabolica da difetto di eliminazione di acidi (acidosi tubulare renale distale o di tipo 1).

Di scarso aiuto sono invece gli esami strumentali (ecografia renale) che permettono solo di rilevare un aumento del volume renale per l'edema interstiziale. Per quanto riguarda gli elementi diagnostici, tra i più importanti rimane il criterio *ex iuvantibus* che si basa sulla valutazione della risposta clinica dopo l'interruzione del farmaco

incriminato. Se la funzione renale inizia a migliorare entro alcuni giorni con ripresa in 6-8 settimane, non sono necessarie ulteriori indagini. La biopsia renale rimane il gold standard per la diagnosi, anche se è indicata solo in rari casi di incertezza diagnostica o di insufficienza renale avanzata. I glomeruli di solito sono normali. Il reperto più precoce è l'edema interstiziale, tipicamente seguito da infiltrato interstiziale di linfociti, plasmacellule, eosinofili e alcuni polimorfonucleati. Nei casi gravi le cellule infiammatorie possono infiltrarsi fra le cellule tubulari (tubulite). In altri casi si possono osservare reazioni granulomatose come quelle indotte da meticcillina o sulfamidici. Nel 10-12% dei casi associati a sindrome nefrosica (fenopropene e mefamato), istologicamente è presente una glomerulopatia a lesioni minime⁸¹ e in alcuni casi una glomerulonefrite membranosa^{82,83}. Le forme acute di solito non richiedono trattamento, a parte la sospensione del farmaco. In caso di oliguria-anuria prolungata, la terapia con corticosteroidi (ad esempio prednisone 1 mg/kg/die per 3 giorni, con progressiva diminuzione, fino all'interruzione, nei successivi 7-10 giorni) può accelerare il recupero della funzionalità renale. Le alterazioni istologiche sono reversibili, se la causa è riconosciuta ed eliminata, ma alcuni casi gravi progrediscono verso la fibrosi e l'insufficienza renale. In questi pazienti, la presenza di infiltrati interstiziali diffusi piuttosto che focali, la ritardata risposta alla terapia con prednisone e l'insufficienza renale acuta persistente (> 3 settimane) indicano un danno irreversibile.

Molto rare sono le forme di insufficienza renale acuta postrenale per ostruzione tubulare legata alla precipitazione intratubulare dei farmaci relativamente poco solubili, come si è verificato nei casi segnalati in corso di terapia e.v. con acyclovir ad alte dosi (500 mg/m²) per il trattamento dell'herpes genitale e disseminato³⁰. Anche il metotrexato può precipitare nei tubuli renali distali, determinando insufficienza renale acuta postrenale con lo stesso meccanismo⁸⁴. Un'ostruzione ureterale secondaria a fibrosi retroperitoneale (con conseguente idronefrosi) è stata associata in particolare con l'utilizzazione a lungo termine del metiserigide per la cura delle sindromi cefalagiche. Altri farmaci, seppur più raramente, possono causare ostruzione ureterale con lo stesso meccanismo: idralazina, metildopa, pindololo, atenololo, ergotamina e diidroergotamina³⁰. Deve infine essere ricordata la possibilità di una pseudoinufficienza renale da farmaci con meccanismi diversi come un'inibizione competitiva della secrezione tubulare di creatinina, un'interferenza con il dosaggio della creatinemia o un effetto ipercatabolico del farmaco (un aumento isolato dell'azotemia) (Tab. III)³⁰.

TABELLA III. Pseudoinufficienza renale da farmaci³⁰.

Inibizione competitiva della secrezione tubulare di creatinina Trimetoprim, cimetidina, probenecid, triamterene, amiloride, spironolattone
Interferenza con il dosaggio della creatinemia Cefoxitina, levodopa, acido ascorbico
Effetto ipercatabolico (aumento isolato dell'azotemia) Steroidi, tetracicline

Insufficienza renale cronica (nefropatia da analgesici)

La nefropatia da analgesici è un quadro particolare di nefropatia tubulointerstiziale caratterizzata da una necrosi papillare acuta o subacuta talvolta associata a carcinoma a cellule di transizione dell'epitelio delle vie urinarie⁸⁵⁻⁸⁷. È una malattia lentamente progressiva che è stata attribuita inizialmente all'uso abituale di associazioni di analgesici contenenti fenacetina⁸⁸. L'eliminazione della fenacetina negli Stati Uniti, in Australia e in alcuni paesi europei a partire dagli anni '60 ha portato ad una progressiva riduzione della nefropatia ma non alla sua scomparsa e si calcola che attualmente circa il 5-10% dei casi di insufficienza renale cronica che iniziano la dialisi in Europa sia dovuto a nefriti tubulointerstiziali croniche da analgesici⁸⁹⁻⁹¹. In uno studio tedesco la percentuale di insufficienza renale terminale da nefropatia da analgesici si è progressivamente ridotta fino al 12% nel periodo 1995-1997⁵. Vi sono evidenze sperimentali, farmacologiche ed epidemiologiche che anche le associazioni di analgesici contenenti acetaminofene (paracetamolo, il principale metabolita della fenacetina), aspirina e di solito caffeina o codeina (o entrambe) ma prive di fenacetina, siano anch'esse nefrotossiche^{8,92}. Il consumo abituale di associazioni di analgesici tuttora in commercio favorisce la progressione di un'insufficienza renale, qualunque sia la sua origine (nefropatia diabetica, ipertensiva, da altre cause specifiche o nefropatie primitive) come dimostrato da numerosi studi prospettici caso-controllo⁹³⁻⁹⁶. In uno studio recente⁹² l'uso abituale (almeno 2 volte alla settimana per 2 mesi) sia dell'acetaminofene che dell'aspirina aumenta il rischio di insufficienza renale cronica di 2.5 volte. In particolare il rischio relativo di insufficienza renale cronica è 5.3 con l'assunzione di 500 g o più di acetaminofene in 1 anno, mentre con l'assunzione della stessa quantità di aspirina in 1 anno il rischio relativo è 3.3. L'associazione fra acetaminofene e aspirina fa aumentare ulteriormente il rischio relativo, che invece non è correlato con la durata dell'assunzione. Secondo questo studio, l'uso di altri analgesici diversi dall'aspirina e dall'ace-

taminofene (come il propoxifene, la codeina ed i pirazolonici) non determina invece un aumento del rischio di insufficienza renale cronica.

Da un punto di vista clinico le manifestazioni della nefropatia sono inizialmente limitate alla poliuria, talvolta associata ad una piuria sterile. La comparsa di una necrosi papillare acuta o subacuta si manifesta invece con una colica renale, con ematuria macroscopica o microscopica e talvolta è associata ad insufficienza renale acuta in caso di ostruzione bilaterale degli ureteri. Un limite per la diagnosi di questa forma di nefropatia è dato dalla difficoltà del rilievo anamnestico di abuso di analgesici, di solito negato dai pazienti. Il rilievo mediante ecografia o tomografia computerizzata diretta di una riduzione delle dimensioni renali, di contorni irregolari dei reni e di calcificazioni papillari ha una sensibilità del 72% e una specificità del 97% per la diagnosi⁹⁷. La tomografia computerizzata diretta è superiore all'ecografia per quanto riguarda il rilievo di calcificazioni papillari in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave⁹⁸.

Il principale metabolita della fenacetina, l'acetaminofene, è ancora in commercio, talvolta in combinazioni farmaceutiche contenenti farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale e che determinano dipendenza. Il loro impiego richiede cautela e deve essere limitato a brevi periodi perché la nefropatia da analgesici possa essere solo una patologia del passato.

Conclusioni

In conclusione, la precoce diagnosi di un interessamento renale e la pronta interruzione del trattamento costituisce il principale strumento terapeutico delle nefropatie da farmaci. I quadri che si presentano con una nefropatia interstiziale acuta di solito sono su base immunitaria o idiosincrasica e non sono prevedibili. Al contrario i quadri di insufficienza renale acuta di tipo prerenale (da ACE-inibitori o da FANS) o da necrosi tubulare acuta (da antibiotici aminoglicosidici o da mezzi di contrasto) si presentano di solito in soggetti predisposti (pazienti anziani, diabetici, con insufficienza renale preesistente).

Il medico deve quindi non solo conoscere i farmaci dotati di un potenziale effetto nefrotossico, ma soprattutto correggere un'eventuale ipovolemia e riconoscere le condizioni di comorbidità che richiedono particolare cautela o che addirittura dovrebbero precludere l'impiego di alcuni farmaci.

Riassunto

Le nefropatie da farmaci rappresentano un'importante causa di danno renale reversibile quando sono diagnosticate prontamente. Talvolta, come nel caso delle nefriti in-

terstiziali acute, esordiscono con un quadro patologico subdolo, e possono divenire manifeste quando si è già raggiunta una grave compromissione della funzione renale. In queste forme, che riconoscono una patogenesi immunitaria e non sono facilmente prevedibili nel singolo paziente, il pronto riconoscimento della sindrome e l'interruzione del farmaco rappresentano l'unico intervento necessario. Al contrario, i quadri di insufficienza renale acuta di tipo prerenale (da ACE-inibitori o da farmaci antinfiammatori non steroidei) o da necrosi tubulare acuta (da antibiotici aminoglicosidici o da mezzi di contrasto) si presentano di solito in soggetti predisposti (pazienti anziani, diabetici, con insufficienza renale preesistente). Il medico deve quindi non solo conoscere i farmaci dotati di un potenziale effetto nefrotossico, ma soprattutto riconoscere le condizioni di comorbidità che possono essere corrette, che richiedono particolare cautela o che addirittura dovrebbero precludere l'impiego di alcuni farmaci. Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare i principali quadri di presentazione clinica delle nefropatie da farmaci.

Parole chiave: Insufficienza renale acuta; Insufficienza renale cronica; Nefropatie da farmaci.

Bibliografia

- Alexopoulos E, Vakianis P, Kokolina E, et al. Acute renal failure in a medical setting: changing patterns and prognostic factors. *Ren Fail* 1994; 16: 273-84.
- Kleinknecht D, Pallot JL. Epidemiology and prognosis of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1994; 15: 281-8.
- Kleinknecht D, Pallot JL. Epidemiology and prognosis of acute renal insufficiency in 1997. Recent data. *Nephrologie* 1998; 19: 49-55.
- Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
- Schwarz A, Preuschhof L, Zellner D. Incidence of analgesic nephropathy in Berlin since 1983. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 109-12.
- Kleinknecht D. Acute interstitial nephritis caused by drug hypersensitivity. Current controversies. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139: 100-2.
- Rose BD, Black RM. Manual of clinical problems in nephrology. 1st ed. Boston, MA: Little Brown, 1988.
- Michielsen P, De Schepper D. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 48-50.
- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310: 563-72.
- Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 214-27.
- Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; 7: 63-74.
- Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33: 435-65.
- Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 85-90.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 488-96.
- Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 107: 65S-70S.
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 735-41.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 272-7.
- Kon V, Fogo A, Ichikava I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilatation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545-50.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1985-91.
- Demeilliers B, Jover B, Mimran A. Contrasting renal effects of chronic administration of enalapril and losartan in one-kidney, one clip hypertensive rats. *J Hypertens* 1998; 16: 1023-9.
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987; 106: 346-54.
- Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999; 138: 849-55.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256-61.
- Kalra PA, Kumwenda M, MacDowall P, Roland MO. Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need for guidelines to prevent renal failure. *BMJ* 1999; 318: 234-7.
- Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: 421-42.
- Suki WN, Massry SG. Therapy of renal diseases and related disorders. 2nd ed. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1991.
- Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997; 81: 705-17.

31. Kaloyanides GJ, Pastoriza-Munoz E. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1980; 18: 571-82.
32. Patel R, Savage A. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Nephron* 1979; 23: 50-2.
33. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 317-22.
34. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.
35. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-9.
36. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17: 15-26.
37. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
38. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
39. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
40. Murphy ME, Tublin ME, Li S. Influence of contrast media on the response of rat renal arteries to endothelin and nitric oxide: influence of contrast media. *Invest Radiol* 1998; 33: 356-65.
41. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451-8.
42. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64-71.
43. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
44. Shammass NW, Kapalis MJ, Harris M, McKinney D, Coyne EP. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 738-40.
45. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-6.
46. Erley CM, Duda SH, Rehfuess D, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1146-9.
47. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-80.
48. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-9.
49. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
50. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
51. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553-8.
52. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356-8.
53. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383-8.
54. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 279-83.
55. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
56. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
57. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-7.
58. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 162-6.
59. Paller MS. Drug-induced nephropathies. *Med Clin North Am* 1990; 74: 909-17.
60. Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1981; 95: 628-32.
61. Jones BR, Bhalla RB, Mladek J, et al. Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 557-62.
62. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 929-31.
63. Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH. Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer* 1980; 45: 11-5.
64. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; 39: 1372-81.
65. Walker EM Jr, Fazekas-May MA, Bowen WR. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med* 1990; 10: 323-54.
66. Cutting HO. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone secondary to vincristine therapy. *Am J Med* 1971; 51: 269-71.
67. Steele TH, Serpick AA, Block JB. Antidiuretic response to cyclophosphamide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185: 245-53.
68. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R, Thomas ED. Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* 1981; 305: 1392-7.
69. Wolfe JA, McCann RL, Sanfillipo F. Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: a severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation* 1986; 41: 541-4.
70. Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, Maddox AM, Verani R, Kahan BD. De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery* 1985; 98: 54-62.
71. Giroux L, Bettez P, Giroux L. Mitomycin-C nephrotoxicity: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 28-39.

72. Hamner RW, Verani R, Weinman EJ. Mitomycin-associated renal failure. Case report and review. *Arch Intern Med* 1983; 143: 803-7.
73. Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 1985; 55: 47-50.
74. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; 104: 41-4.
75. Kaaroud H, Khiari K, Ben Moussa F, Barbouch S, Boussema E, Ben Maiz H. Vasculitis with renal and pulmonary involvement in a patient receiving benzylthiouracil for Graves disease. *Rev Med Interne* 2002; 23: 857-61.
76. Sanders MM, Marshall AP. Acute and chronic toxic nephropathies. *Ann Clin Lab Sci* 1989; 19: 216-20.
77. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 242-4.
78. Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 313-27.
79. Nolan CN III, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria. A new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315: 1516-9.
80. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 228-35.
81. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984; 4: 1-6.
82. Carmichael J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med* 1985; 78: 992-1000.
83. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466-9.
84. Rieselbach RE, Garnick MB. *Cancer and the kidney*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1982.
85. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 162-5.
86. De Broe ME, Elseviers MM, Bengtsson U, et al. Analgesic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2407-8.
87. Dugging GG. Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 1): S39-S47.
88. Zollinger H, Sphuler O. Die nicht-eitrige chronische interstitielle nephritis. *Scheizerische Zeitschrift fuer Allgemeine. Pathologie* 1950; 13: 807-11.
89. Brunner FP, Selwood NH. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. EDTA-ERA Registry Committee. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1371-6.
90. Stewart JH. The analgesic syndrome. In: Stewart JH, ed. *Analgesic and NSAID-induced kidney disease*. Oxford: Oxford University Press, 1993: 58-66.
91. Ronco PM, Flahault A. Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 1711-2.
92. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1801-8.
93. Buckalew VM Jr, Schey HM. Renal disease from habitual antipyretic analgesic consumption: an assessment of the epidemiologic evidence. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 291-303.
94. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1238-43.
95. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-9.
96. Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989; 9: 403-12.
97. Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 1316-23.
98. Elseviers MM, Waller I, Nenoy D, et al. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Analgesic Nephropathy Network of Europe. Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 808-14.

Manoscritto ricevuto il 28.1.2003, accettato il 19.5.2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Pietro Amedeo Modesti, Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze.
E-mail: pa.modesti@dfc.unifi.it