

# Insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto

M. Giannattasio

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda USL Bari 5, Putignano, Bari

## Contrast-induced acute renal failure

*The administration of radiocontrast media (RC) can lead to usually a reversible form of acute renal failure (ARF) that begins soon after the contrast is administered.*

*A functional definition of RC-induced ARF varies among different studies: most commonly reported as a proportional rise in serum creatinine (Cr), 25 or 50% above baseline or an absolute rise of 0.5-1.0 mg/dL within 48 hr after exposure to RC. Serum Cr returns to baseline over 8-12 days. Sometimes ARF is irreversible, contributing to an increase in mortality. Iodinated RC are either ionic or non-ionic and, at the concentrations required for arteriography or computed tomography, are of variable osmolality.*

*Considering the main ARF risk factors, a rise in plasma Cr is: negligible with normal renal function, even if the patient is diabetic; 4-11% with mild to moderate renal insufficiency alone (plasma Cr between 1.5 and 4.0 mg/dL); 9-38% with mild to moderate renal insufficiency and diabetes mellitus;  $\geq 50\%$  if baseline plasma Cr is  $>4-5$  mg/dL, particularly in patients with diabetic nephropathy. This risk, however, is increased further by more advanced renal dysfunction, marked volume depletion, severe heart failure, or multiple contrast studies within 72-hr. Pathogenesis is not well understood, but the mechanism by which nephrotoxins induce renal injury is generally by either vascular or direct tubular effects. In the case of RC ARF, there appears to be an influence of both mechanisms, although altered renal hemodynamics predominates. Both are thought to occur from exposure to the hyperosmolar agent.*

*The best treatment for contrast-induced renal failure is prevention. Some preventive measures include the use, if clinically possible, of ultrasonography, magnetic resonance imaging or CT scanning without RC agents, particularly, in high-risk patients; the use of lower contrast doses and the avoidance of frequent repetitive studies; the avoidance of volume depletion or non-steroidal anti-inflammatory drugs; the administration of intravenous saline and the antioxidant acetylcysteine; the use of low or iso-osmolal non-ionic contrast agents, particularly in high risk patients. (G Ital Nefrol 2005; 22: 217-25)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Nephrotoxicity, Radiocontrast media

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Nefrotossicità, Mezzo di contrasto

## Commento Editoriale

I mezzi contrastografici oggi in uso sono notevolmente più sicuri rispetto al passato. Nonostante questo, l'insufficienza renale acuta (IRA) o la riacutizzazione dell'insufficienza renale cronica preesistente, sono complicanze non rare dopo un esame con un mezzo di contrasto. In questa rassegna vengono ricordate le misure di prevenzione più importanti per poter effettuare l'esame contrastografico, laddove ritenuto necessario, e nel contempo minimizzare il

rischio di un peggioramento della funzione renale nei pazienti con insufficienza renale e con gravi comorbidità come il diabete e la cardiopatia.

L'utilizzazione del mezzo di contrasto (mdc) per scopi diagnostico-terapeutici può indurre una forma di solito reversibile d'insufficienza renale acuta (IRA), che inizia subito dopo la somministrazione. Sulla nefrotossicità da mdc esiste un'ampia letteratura, tuttavia, numerosi riman-

**TABELLA I - TIPOLOGIE DEI MDC IODATI**

		Struttura	Osmolalità (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Agente
I	Generazione	Monomeri ionici	1500-1800	Diatrizoato
II	Generazione	Monomeri non-ionici	600-850	Iohexolo, iopamidolo
III	Generazione	Dimeri non-ionici	290	Iodixanolo

gono gli aspetti non ancora risolti, tra cui in particolare quelli riguardanti la patogenesi, la prevenzione, la terapia, nonché la tossicità renale posseduta dai vari agenti contrastografici iodati. Appare, pertanto, opportuna una messa a punto che fornisca indicazioni alla risoluzione, in base alle attuali conoscenze, di problemi che s'incontrino nella pratica clinica quotidiana.

## Definizione dell'IRA

L'IRA è caratterizzata da una rapida compromissione della funzione renale residua susseguente alla somministrazione di mdc in assenza d'altre possibili eziologie. L'IRA può realizzarsi in assenza di una preesistente compromissione renale ovvero può anche essere una riacutizzazione di una nefropatia cronica nota e con un grado stabilizzato di insufficienza renale (IR).

Lo spettro di definizioni riportate in letteratura è molto ampio, variando dal grado severo di compromissione renale, che richiede la terapia dialitica, a incrementi relativamente modesti della creatininemia (1). Una definizione basata sui parametri di funzionalità renale non è univoca in letteratura: un aumento proporzionale del 25-50% o un incremento assoluto di 0.5-1.0 mg/dL (44-88 µmol/L) della creatininemia che si realizzino nelle 48-72 ore successive all'esposizione del mdc ovvero una combinazione di essi rappresentano allo stato attuale, i riferimenti più diffusamente utilizzati e riportati in letteratura (2).

## Tipologia e classificazione dei mdc iodati

Gli agenti contrastografici iodati sono di tipo ionico o non ionico e si differenziano in funzione della differente osmolalità (Tab. I) (3, 4):

- I mdc di prima generazione (diatrizoato, iotalamato, metrizoato, ioxitalamato, iodamide, ioglicato) sono monomeri ionici, altamente iperosmolali (circa 1500-1800 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)
- I mdc di seconda generazione (iopamidolo, iohexolo, ioversolo, iopentolo, iopromide, metrizamide, ecc.), cosiddetti agenti a "bassa osmolalità" sono monomeri

**TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER IRA DA MDC**

- Insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dL [132 µmol/L] ovvero clearance creatinina < 60 mL/m 1.73 mq)
- Insufficienza cardiaca o altre cause di ipoperfusione renale
- Nefropatia diabetica con IR
- Alta dose di contrasto
- Mieloma multiplo

**TABELLA III - INCIDENZA DI IRA DA MDC CONSIDERANDO LA COESISTENZA DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO E IL GRADO DI IR**

- TRASCURABILE se normofunzione renale, anche in presenza di DM
- 4-11% con creatininemia 1.5-4.0 mg/dL [132-352 µmol/L]
- 9-38% con creatininemia 1.5-4.0 mg/dL [132-352 µmol/L] e DM
- > 50% con creatininemia > 4-5 mg/dL [352-440 µmol/L], specie se DM

nonionici a osmolalità inferiore rispetto a quella dei mdc di prima generazione. L'osmolalità è compresa tra 600 e 850 mOsm/kg

- I nuovi mdc (iodixanolo, ecc.) sono dimeri non ionici con un'osmolalità più bassa di quella dei precedenti, isosmolali rispetto al plasma.

## Incidenza e fattori di rischio dell'IRA da mdc

Vi è un'ampia variabilità d'incidenza riportata in letteratura, dallo 0 a oltre il 50%: ciò scaturisce dalla presenza o assenza di fattori di rischio (su tutti l'IR), dalla mancanza di un'univoca definizione di nefropatia da contrasto, dalla quantità e dal tipo del mdc, dalla valutazione prospettica o retrospettiva dell'incidenza e dalle caratteristiche della procedura radiologica (5).

Un recente lavoro ha mostrato che le indagini contrastografiche rappresentano la terza causa di IRA riscontrabile in ambiente ospedaliero (6), con un'incidenza dell'11%, sovrapponibile a quella riscontrata dallo stesso gruppo nel

1979 (7). Questa invariata incidenza di IRA da mdc nel tempo è spiegabile in quanto attualmente si è ridotta l'incidenza di IRA per le indagini non cardiologiche per l'affinamento delle procedure di tali indagini che sono quasi sempre programmabili, mentre sono considerevolmente aumentati gli esami contrastografici cardiologici praticati in urgenza e in pazienti gravati da fattori di rischio per lo sviluppo di IRA.

Studi prospettici hanno evidenziato che un modesto incremento della creatininemia, in media di 0.2 mg/dL (18 µmol/L) è di comune riscontro dopo un'indagine contrastografica (8); tuttavia un più marcato incremento si realizza in pazienti gravati da uno o più dei fattori di rischio riportati nella Tabella II.

Se consideriamo i principali fattori di rischio (IR e diabete mellito [DM]) e l'entità della IR preesistente all'indagine, l'incidenza di un aumento della creatininemia superiore al 50% o maggiore di 1 mg/dL risulta essere: trascurabile se vi è una normofunzione renale, anche in presenza di DM (9, 10); 4-11% con creatininemia 1.5-4.0 mg/dL (9, 10-12); 9-38% con creatininemia 1.5-4.0 mg/dL e presenza di DM (9, 13); superiore al 50% con Creatininemia superiore a 4-5 mg/dL, specie se coesiste il DM (12, 14-16) (Tab. III). È evidente che tali percentuali sono più elevate allorché si associano altri fattori di rischio, quali deplezione di volume, insufficienza cardiaca severa, ovvero esami contrastografici ripetuti nell'arco di 72 ore.

Malgrado numerosi fattori di rischio siano stati identificati, il rischio cumulativo derivante dal loro combinarsi non è noto. Un recente lavoro (17) ha proposto un semplice punteggio del rischio cumulativo utile a predire la IR da mdc in pazienti sottoposti a coronarografia interventistica percutanea.

Alcuni lavori hanno dimostrato l'esistenza di un rapporto diretto tra dose di mdc somministrato e rischio di sviluppare IRA, in quanto le dosi più basse dovrebbero essere più sicure (10, 13-15, 18). L'esatta definizione di "dose bassa" è incerta in quanto variamente definito: inferiore ai 70 mL, inferiore a 125 mL, inferiore a 5 mL/kg di peso corporeo (sino a un massimo di 300 mL) rapportato alla concentrazione plasmatica di creatinina; nondimeno, i pazienti diabetici con una creatininemia sopra 5 mg/dL possono essere a rischio anche per dosaggi di 20-30 mL di mdc (15).

I pazienti con mieloma multiplo sono considerati a rischio per indagini contrastografiche. Il lavoro di McCarthy et al (19) ha dimostrato che tale malattia non si associa a significativa incidenza di IRA da mdc. Trattasi di una "literature review" di 7 studi comprendenti 476 pazienti. In tutti gli studi considerati i pazienti erano stati adeguatamente idratati: l'incidenza di IRA oscillava tra lo 0.6 e l'1.25% ed era riscontrata in pazienti con deplezione di volume, una condizione ben nota per indurre una nefropatia da mdc. Alcuni lavori ipotizzano una possibile interazione tra catene leggere e mdc (19, 20).

## Presentazione clinica e diagnosi

L'IR di solito compare nelle 24-48 h successive all'indagine contrastografica. Nella maggior parte dei pazienti, essa è modesta, transitoria, di scarsa rilevanza clinica, spesso non-oligurica.

La ripresa della funzione renale si registra nei 3-5 gg successivi (21). Il trattamento dialitico di solito è necessario nei pazienti che affrontano l'indagine contrastografica con una creatininemia basale maggiore di 4 mg/dL (10, 21, 15). Una compromissione renale persistente si riscontra nei pazienti con IR preesistente di grado avanzato, specie se diabetici (21, 16).

La diagnosi differenziale dell'IRA da mdc si pone con le forme prerenali, le sepsi, la nefrite interstiziale acuta, la nefrotossicità da farmaci e la malattia ateroembolica renale. Quest'ultima è caratterizzata da:

- Presenza di lesioni emboliche in altri distretti (ad esempio, dita dei piedi) o *livido reticularis*
- Eosinofilia transitoria
- Ipocomplementemia
- Insorgenza d'IR più tardiva (giorni o settimane dopo la procedura)
- Decorso protratto dell'IR con modesto o assente recupero della funzionalità renale.

## Test di verifica

### 1) L'incidenza di IRA da mdc è nel tempo:

- a. Aumentata, perché sono aumentate le indagini effettuate in urgenza
- b. Ridotta, in quanto è migliorata la prevenzione
- c. È rimasta immutata nel tempo
- d. Non ci sono studi al riguardo
- e. Gli studi esistono, ma non sono conclusivi.

### 2) Quali sono i principali fattori di rischio per la IRA da mdc?

- a. Insufficienza renale
- b. Nefropatia diabetica con IR
- c. Insufficienza cardiaca e altre cause di ipoperfusione renale
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

### 3) Quale di queste affermazioni è errata relativamente agli aspetti clinici dell'IRA da mdc:

- a. Compare 24-48 h dopo l'indagine contrastografica
- b. Nella maggior parte dei pazienti la IR è irreversibile
- c. Spesso non-oligurica
- d. Ripresa della funzione renale in 3-5 gg
- e. La dialisi è di solito praticata nei pazienti con creatinina basale > 4 mg/dL.

### 4) Quale di queste affermazioni è giusta?

- a. Le dosi di mdc più basse sono più sicure, ma non necessariamente

- b. La definizione di bassa dose non è univoca in letteratura
- c. I diabetici con creatininemia maggiore di 5 mg/dL sono a rischio anche per dosi di 20-30 mL di mdc
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Patogenesi

I meccanismi attraverso i quali il mdc induce una IRA non sono ben noti; tuttavia, come per tutte le nefrotossine, anche in tal caso il danno renale può essere indotto da un'alterazione dell'emodinamica glomerulare e/o da una tossicità diretta sul tubulo renale con concomitante ostruzione tubulare. Tali meccanismi possono agire singolarmente ovvero variamente combinati tra loro. Inoltre, poiché è raro che l'IRA da mdc si riscontri in reni normali, s'ipotizza che una qualche compromissione renale sia necessaria affinché si possa realizzare tale quadro clinico.

Negli animali da esperimento il quadro anatomopatologico è caratterizzato da una vacuolizzazione del tubulo prossimale e da congestione della midollare in sede subcorticale (22). La vasocostrizione renale si realizza frequentemente ed è mediata in parte dal release di endotelina e adenosina, ma anche dalla elevata osmolalità del mdc (23-25). La somministrazione di mdc induce a livello renale una risposta emodinamica bifasica con un'iniziale transitoria vasodilatazione e conseguente aumento del flusso ematico renale, seguita da un più prolungato decremento di tale flusso (2); in tale fase si registrano vasocostrizione corticale e vasodilatazione con congestione della midollare esterna (22). La vasocostrizione corticale è verosimilmente legata alla compressione dei vasi indotta dall'aumentata pressione idrostatica del tubulo-interstizio e anche, come succitato, dall'effetto di sostanze vasoattive (2, 26-29).

Malgrado esista in tali condizioni un aumento del flusso ematico a livello della midollare renale, si realizza un'ipossia midollare che può indurre un danno da squilibrio tra richiesta e disponibilità di O<sub>2</sub>: l'aumentata richiesta è indotta dalla diuresi osmotica prodotta dal mdc (29). Ciò potrebbe spiegare la minor incidenza di IRA indotta da mdc a più bassa osmolalità o da quelli isoosmolali (3, 10, 30).

Infine, nonostante sia stato suggerito un ruolo della proteina di Tamm-Horsfall nell'indurre un'ostruzione tubulare (31) non ci sono importanti evidenze al riguardo (32). La tossicità diretta del mdc è stata suggerita da studi *in vitro* (33, 34).

## Misure preventive

Il miglior trattamento è rappresentato dalla prevenzione. Alcune misure preventive (21, 30) sono rappresentate da:

1. *Utilizzo di indagini alternative, laddove clinicamente indicate, quali l'Ecografia, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), la CO<sub>2</sub> angiografia, le indagini di Medicina nucleare, ovvero la Tomografia Computerizzata (TC) senza mdc, specie in pazienti ad alto rischio.*

I mdc paramagnetici utilizzati per la RMN, come rilevato dalla Circolare Ministeriale del 17.9.97, non vanno considerati alla pari dei mdc iodati, in quanto il ridotto volume di sostanza o il ridotto numero di moli di sostanza iniettati, rende nulle le reazioni chemiotossiche dipendenti e, trascurabili anche le reazioni, non dose dipendenti, anafilattoidi non prevedibili. Il principale mdc utilizzato in RMN è lo ione **Gadolinio** (Gd<sup>3+</sup>), dal nome del chimico svedese Johann Gadolin; presenta 7 elettroni non appaiati sugli orbitali esterni; fa parte delle Terre Rare o Lantanidi, è tossico, ma è utilizzato in forma di chelato in quanto il legame con diversi tipi di chelanti ne permette l'utilizzo nella pratica clinica. I carichi osmotici prodotti dalla somministrazione di mdc paramagnetico, quale Gd-DTPA (Gadopentetato) e Gd-DOTA (Gadoterato), sono inferiori del 75% rispetto a quelli di un mdc iodato non-ionico, come lo iohexolo; l'eliminazione renale delle sostanze paramagnetiche avviene interamente per filtrazione glomerulare. I mdc paramagnetici a differenza di quelli iodati sembrano avere una minore nefrotossicità. Considerando che possiedono la caratteristica di un'adeguata densità radiografica sono da considerare un'alternativa ai mdc iodati specie per pazienti con IR o che abbiano manifestato allergia allo iodio. Tuttavia malgrado esistano reports che evidenziano una trascurabile nefrotossicità dei chelati del Gadolinio (35, 36), sono stati segnalati seppur in uno studio retrospettivo (37), anche rari casi di IRA in pazienti con preesistente IR.

2. *Utilizzo di basse dosi di mdc, evitando indagini ripetute: le dosi più basse sono più sicure, ma non necessariamente (5). Non v'è un'univoca definizione di "dose bassa"; tuttavia, i pazienti diabetici con una creatininemia superiore a 5 mg/dL possono essere a rischio anche per dosaggi di 20-30 mL di mdc (15).*

3. *Evitare la deplezione di volume e/o l'utilizzazione di FANS*

4. *Somministrare soluzioni saline ed acetilcisteina*

La somministrazione endovenosa di soluzioni saline è ritenuta utile nel ridurre lo sviluppo di IRA da mdc specie nei pazienti ad alto rischio (21, 30, 38). La deplezione di volume è un fattore di rischio per lo sviluppo di tale patologia, pertanto la somministrazione endovenosa di soluzioni saline può correggere la deplezione di volume subclinica, inoltre, controbilancia la disidratazione e l'eventuale deplezione di volume legata alla diuresi osmoti-

ca indotta dal mdc. In pazienti con IR stabile l'abbinamento all'idratazione con soluzione salina allo 0.45% di un diuretico evidenziava per il mannitolo nessun effetto, mentre per la furosemide un peggioramento della funzione renale (38). Alcune evidenze suggeriscono che l'idratazione e.v. con soluzione salina isotonica (NaCl 0.9%) sia superiore a quella con soluzione salina ipotonica (0.45% NaCl + 5% glucosio) (39). La sicurezza e l'efficacia dell'idratazione *per os* non sono dimostrate; pertanto essa non è raccomandabile (5).

Di recente è stato pubblicato un trial controllato randomizzato (40) su 119 pazienti con creatinemia stabile superiore a 1.1 mg%, randomizzati a ricevere una soluzione di 154 mEq/L composta da Na Cl o da Na bicarbonato; l'infusione fu effettuata prima e dopo l'esecuzione di indagini diagnostiche e interventistiche praticate con somministrazione di iopamidolo. Un incremento della creatinemia superiore al 25% dei valori basali si realizzava in meno del 2% dei casi sottoposto all'infusione di bicarbonato rispetto al 14% che si registrò nel gruppo trattato con NaCl. Lo studio fu interrotto per motivi etici legati al più alto rischio di sviluppare IR nel gruppo trattato con NaCl. Gli Autori hanno ipotizzato che l'effetto del bicarbonato sul pH urinario possa ridurre la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, riducendo, quindi, il danno da mdc iodato.

La N-acetilcisteina (NAC) è un derivato non tossico della L-cisteina, notoriamente utilizzato in clinica come agente mucolitico; è un precursore del GSH, un potente agente antiossidante, esplica effetto vasodilatatore, è detossificante cellulare, non tossico, privo di effetti collaterali importanti e con un basso costo. Nei pazienti con IRC la somministrazione di NAC in associazione a infusioni saline ha fornito risultati contrastanti nella prevenzione dell'IRA da mdc. Una recentissima metanalisi di Alonso et al (41) ha considerato i dati di 8 studi pubblicati in articoli "full-text" per valutare l'effetto del NAC sulla prevenzione dell'IRA in 885 pazienti sottoposti a indagini contrastografiche con preesistente compromissione della funzione renale. In rapporto alla sola idratazione la somministrazione di NAC in associazione all'idratazione ha ridotto significativamente il rischio di sviluppare un'IRA dopo somministrazione del contrasto iodato tra i pazienti che avevano una pregressa compromissione renale (rischio relativo 0.44). Tuttavia, tale risultato deve essere considerato nel contesto di un'ampia variabilità del rischio individuale.

I protocolli di somministrazione della NAC più utilizzati sono riportati nella Tabella IV (42, 43).

Il riscontro che la somministrazione della NAC in associazione con l'idratazione riduceva la creatinina serica, mentre la sola idratazione lasciava immutato tale parametro di funzionalità renale ha spinto Hoffmann et al (44) a sottoporre a valutazioni della creatinemia, della

**TABELLA IV - ACETILCISTEINA NELLA PREVENZIONE DELLA RIN: PROTOCOLLI**

*Protocollo per os*

600 mg x 2 al di il giorno prima e lo stesso giorno della procedura contrastografica

*Protocollo "RAPIDO" e.v.*

150 mg/kg in 500 mL sol. salina 0.9% in 30 min prima della procedura, seguito da 50 mg/kg in 500 mL di soluzione salina 0.9% in 4 ore

clearance della creatinina e della cistatina C 55 volontari sani non sottoposti ad alcuna indagine contrastografica ma alla sola somministrazione della NAC, secondo i protocolli più in uso. La scelta del dosaggio della cistatina C è legata al fatto che per le caratteristiche di tale proteina (basica nonglicosilata, prodotta a ritmo costante dalle cellule nucleate, liberamente filtrata dai glomeruli renali e completamente riassorbita e catabolizzata dalle cellule del tubulo prossimale, non secreta né riassorbita come molecola intatta, caratterizzata da concentrazioni ematiche costanti e indipendenti da età anagrafica, sesso, e massa muscolare) è considerata un miglior indicatore di funzionalità renale rispetto alla clearance della creatinina (45). Orbene dopo somministrazione della NAC la creatinemia si riduceva, la clearance creatinina di conseguenza aumentava, mentre la cistatina C manteneva una concentrazione ematica invariata nel tempo. Pertanto prima di considerare gli effetti nefroprotettivi della NAC devono essere valutati gli effetti diretti di tale sostanza sui livelli ematici di creatinina.

5. *Utilizzare mdc non ionici*

Come già riportato, i mdc non ionici possono essere sia a bassa osmolalità (600-850 mOsm/kg), inferiore a quella dei mdc ionici, sia iso-osmolali. Quelli a bassa osmolalità sono i più diffusi nella pratica clinica, hanno maggiore tollerabilità, minori reazioni di ipersensibilità, sono quelli correntemente utilizzati per TC ed angiografie di vari distretti.

Molti studi hanno valutato l'efficacia dei mdc non-ionici rispetto a quelli ionici: una ridotta incidenza di IRA da mdc sembra essere associata all'uso di quelli non-ionici: in particolare non v'è differenza tra mdc ionici, ad alta osmolalità, e quelli non-ionici a bassa osmolalità allorché i pazienti, seppur diabetici, non abbiano IR. L'uso di mdc non-ionici a bassa osmolalità è particolarmente indicato in pazienti con IR, specie se affetti da DM (10, 11, 21, 30). Nei pazienti con moderata IR (creatinemia tra 1.4 e 2.4 mg/dL) l'uso di tali mdc si è associata ad una bassa incidenza di compromissione dell'IR (10, 12, 14, 35).

L'utilizzo dell'unico mdc iso-osmolale attualmente in commercio (iodixanolo) ha evidenziato, rispetto ai tradizionali mdc non-ionici, una più bassa incidenza dell'IRA

nei pazienti diabetici con IR. In particolare confrontando lo iodixanolo con il più diffuso iohexolo in 129 diabetici con IR, Aspelin et al. (3) hanno registrato per la creatinemia: un più basso incremento nei primi tre giorni successivi all'indagine contrastografica; una più bassa incidenza d'incremento dell'ordine sia di 0.5 sia di 1 mg/dL; una variazione media più bassa nella settimana successiva alla somministrazione. Tuttavia vi è da segnalare che il gruppo di pazienti che aveva ricevuto lo iohexolo aveva una durata del DM maggiore dell'altro gruppo. Gli stessi vantaggi dello iodixanolo rispetto allo iohexolo sono stati riportati in un altro studio comprendente pazienti diabetici (46). In considerazione dell'elevato costo dello iodixanolo, Aspelin et al. (47) hanno sulla stessa casistica elaborato di recente un'analisi di costo-efficacia, che, considerando i costi dell'ospedalizzazione, il costo e il trattamento di reazioni avverse del mdc, ha evidenziato che l'utilizzo dello iodixanolo è redditizio nel rientro dei costi rispetto allo iohexolo in pazienti diabetici con IR sottoposti ad angiografia.

## Test di verifica

### 1) Quale di queste affermazioni è errata relativamente al Gadolinio?

- È una sostanza paramagnetica
- Di per sé è tossico
- Fa parte dei Lantanidi
- Non sono segnalati casi di IRA da mdc
- L'eliminazione avviene tutta per filtrazione glomerulare.

### 2) La somministrazione e.v. di quale sostanza è ritenuta utile nel ridurre la IRA da mdc?

- Furosemide
- Mannitolo
- Soluzione salina
- Acetazolamide
- Tutte le precedenti.

### 3) Confrontando la nefrotossicità dello iohexolo con quella dello iodixanolo, quale affermazione è giusta?

- Il principale vantaggio dei mdc non ionici si riscontra nei pazienti ad alto rischio
- La IRA ha un'incidenza minore negli "alto rischio", se si utilizza un mdc iso-osmolale
- L'unico mdc iso-osmolale in commercio (iodixanolo) è costoso
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Uso preventivo di tecniche dialitiche

L'efficacia dell'*emofiltrazione* (HF), nella forma HF venovenosa continua, praticata come terapia profilattica in pazienti con IR cronica (creatinemia > 2 mg/dL) è stata confrontata con la somministrazione endovenosa di soluzione salina da un gruppo di cardiologi italiani (48). Malgrado i vantaggi evidenziati nei pazienti sottoposti a HF preventiva, in particolare minore probabilità di incremento della creatinemia rispetto al valore basale, minore probabilità di richiesta di terapia sostitutiva della funzione renale, riduzione della mortalità in ospedale e a un anno, alcune critiche devono essere mosse a tale studio. La creatinina può essere rimossa dalla HF, il gruppo di controllo aveva assunto un maggiore quantità del mdc e a differenza di quello trattato con HF, non aveva assunto NAC. Infine, i pazienti erano trattati dopo 48 ore d'oligoanuria con emodialisi: orbene, considerare l'oligoanuria da sola come indicazione per terapia sostitutiva non è comune nella pratica clinica. Ciò è criticabile specie nel caso dell'IRA da mdc che può avere una spontanea risoluzione in 3-5 giorni, perciò la maggiore incidenza di richiesta di terapia dialitica nel gruppo di controllo potrebbe essere artificioso (5). A ciò si deve aggiungere che tale procedura dialitica è costosa in termini di risorse e poco gradevole per il paziente. Pertanto, finché non saranno disponibili altri dati della letteratura, la HF preventiva non andrebbe praticata nei pazienti ad alto rischio; dovrebbe, tuttavia, essere considerata la HF insieme ad altre misure preventive in pazienti diabetici con una creatinemia basale superiore a 4 mg/dL (5).

Un'altra procedura dialitica proposta per la prevenzione della IRA da mdc è la *emodialisi* (HD) post-procedura contrastografica. Trattasi di pratica consolidata in molti Centri per pazienti con IR di vario grado sottoposti ad indagini contrastografiche, nella convinzione che la precoce e rapida rimozione del mdc a bassa osmolalità possa impedire la potenziale nefrotossicità. Il trial randomizzato effettuato nell'Ospedale Universitario di Berna (49) contrasta con questa inveterata convinzione, dimostrando l'assoluta inutilità, se non anche la dannosità della HD profilattica. L'inefficacia dell'HD post-procedura potrebbe essere legata al fatto che la ipoperfusione renale indotta dal mdc iposmolare si realizza precocemente, 20 minuti dopo la somministrazione, per cui il danno renale non può essere prevenuto con la dialisi per problemi di tempismo. Inoltre, è ipotizzabile un effetto nefrotossico indotto dalla HD per attivazione di reazioni infiammatorie ed induzione di ipovolemia. Quindi la HD andrebbe riservata solo ai pazienti che manifestano un'IRA post-procedura.

Per ultimo, nei pazienti con IR di grado avanzato o in trattamento dialitico si osserva, a seguito di somministrazione di mdc a bassa osmolalità, un'iponatremia e un'iperkaliemia cosiddette "translocazionali" che si realizzano per l'effetto osmotico del mdc che nel soggetto normale è contro-

bilanciato dalla diuresi osmotica (50). Pertanto i pazienti con le caratteristiche succitate devono essere monitorizzati dal punto di vista elettrolitico, acido-base ed osmolale allo scopo di istituire un tempestivo trattamento dialitico.

## Inibizione della vasocostrizione renale

La riduzione acuta del filtrato glomerulare da mdc può essere minimizzata o ridotta in alcuni pazienti con *teofilina*, un antagonista dell'adenosina, *nifedipina*, *captopril* e *fenoldopam*, un agonista dopaminergico selettivo per il recettore DA-1 gravato da costi elevati e potenziali seri effetti collaterali (ipotensione) (24, 25, 41, 51, 52). Inoltre, la concomitante somministrazione di *dipiridamolo*, un antiaggregante piastrinico, che inibisce il re-uptake dell'adenosina, può aumentare la tossicità del mdc attraverso il potenziamento dell'azione di tale sostanza e precipuamente la riduzione del flusso ematico renale e della perfusione glomerulare (24, 53).

La possibile implicazione dell'endotelina nella vasocostrizione renale da mdc ha spinto Wang et al (54) a realizzare in pazienti alto rischio sottoposti a coronarografia un trial multicentrico, doppio-cieco randomizzato, utilizzando un antagonista non selettivo del recettore dell'endotelina. Lo studio mostrava un'esacerbazione della nefrotossicità da mdc nei pazienti che avevano ricevuto SB 209670, ad evidenziare che l'endotelina fornisce un effetto protettivo intrinseco piuttosto che un contributo allo sviluppo dell'IRA.

Per ultimo il Peptide Natriuretico Atriale (Anaritide) pur avendo dimostrato effetti benefici nell'animale da esperimento (55), non ha confermato gli stessi risultati nell'uomo (56).

## Conclusioni

Oggidi non esiste una terapia ottimale per la prevenzione della IRA da mdc

L'incidenza in pazienti con un grado modesto d'IR e senza fattori di rischio è molto bassa; aumenta all'aumentare del grado d'IR e per la coesistenza di altri fattori di rischio.

Tuttavia l'IRA da mdc si associa a una maggiore mortalità e morbilità a breve e a lungo termine. La stima della mortalità nei pazienti che sviluppano tale complicanza è superiore al 34% (34% vs 7% di quelli che non la sviluppano) (41). Misure generali preventive sono quelle di optare per le indagini alternative, laddove clinicamente utili e indicate, ovvero di utilizzare basse dosi di mdc, evitando indagini ripetute, nefrotossine potenziali e deplezione di volume.

Nei pazienti ad alto rischio per IRA da mdc, in particolare quelli con una creatininemia basale superiore a 1.5

mg/dL o clearance della creatinina inferiore ai 60 mL/min, è opportuna adeguata idratazione, laddove non controindicata da patologie che risentono dell'espansione di volume, con soluzione salina bicarbonato somministrata prima e dopo l'indagine, eventualmente in associazione alla NAC.

L'uso di mdc isoosmolali non ionici dovrebbe essere praticato solo per pazienti ad alto rischio, anche per l'alto costo dello iodixanolo, l'unico isoosmolale attualmente in commercio.

Per ultimo, nei pazienti con IRC avanzata o in dialisi deve essere valutata la possibilità di terapia dialitica subito dopo l'indagine contrastografica, onde evitare le conseguenze cliniche di disionie translocazionali legate all'effetto osmotico del mdc, specie in pazienti oligoanurici.

## Test di verifica

**1) È necessario effettuare l'emodialisi immediatamente dopo la somministrazione di mdc nei pazienti con IR?**

- Sì, la rapida rimozione del mdc impedirebbe la nefrotossicità
- No, è assolutamente inutile, se non anche dannoso
- È da praticare solo in caso di IRA
- a + b + c
- b + c.

**2) Quale di questi farmaci può aumentare la tossicità del mdc iodato?**

- N-acetilcisteina
- Nifedipina
- Teofillina
- Fenoldopam
- Dipiridamolo.

**3) La stima della mortalità ospedaliera nei pazienti che sviluppano IRA da mdc è:**

- > 80%
- > 50%
- > 30%
- > 15%
- > 5%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Riassunto

L'utilizzazione del mezzo di contrasto (mdc) per scopi diagnostico-terapeutici può indurre una forma di solito reversibile di insufficienza renale acuta (IRA), che inizia subito dopo la somministrazione del mdc.

Si parla di IRA da mdc quando i valori di creatinina aumentano del 25-50% o di 0.5-1 mg/dL rispetto al basale.

Tale aumento spesso è reversibile entro 2 settimane, altre volte è irreversibile, contribuendo ad aumentare il rischio di mortalità in questi pazienti.

Gli agenti contrastografici iodati sono di tipo ionico o non ionico e si differenziano in funzione della differente osmolalità.

Se consideriamo i principali fattori di rischio (insufficienza renale [IR] e diabete mellito [DM]) e l'entità della IR preesistente all'indagine, l'incidenza di un aumento della creatinemia maggiore del 50% o superiore di 1 mg/dL risulta essere: trascurabile se vi è una normofunzione renale, anche in presenza di DM; 4-11% con creatinemia 1.5-4.0 mg/dL; 9-38% con creatinemia 1.5-4.0 mg/dL e presenza di DM; superiore al 50% con creatinemia > 4-5 mg/dL, specie se coesiste il DM. È evidente che tali percentuali siano più elevate allorché si associno altri fattori di rischio, quali deplezione di volume, insufficienza cardiaca severa, ovvero esami contrastografici ripetuti nell'arco di 72 ore.

I meccanismi patogenetici non sono ben noti; tuttavia, come per tutte le nefrotossine, anche in tal caso il danno

renale può essere indotto da un'alterazione dell'emodinamica glomerulare e/o da una tossicità diretta sul tubulo renale con concomitante ostruzione tubulare. Tali meccanismi possono agire singolarmente ovvero variamente combinati tra loro.

Alcune misure preventive sono rappresentate dall'utilizzo di indagini diagnostiche alternative, laddove clinicamente indicate, dall'uso di basse dosi di mdc evitando indagini ripetute, dalla somministrazione di soluzioni saline ed acetilcisteina, dall'evitare la deplezione di volume e/o l'uso di FANS, e dall'utilizzazione di mdc nonionici, specie nei pazienti ad alto rischio.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Michele Giannattasio

Direttore Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi

Azienda USL Bari 5 Putignano

Piazza Padre Pio

70017 Putignano, Bari

e-mail: michele.giannattasio@libero.it

## Bibliografia

1. Metha RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time to change? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2178-87.
2. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
3. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic affects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
4. Sandler CM. Contrast agent induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003; 348: 551-3.
5. Rudnick MR, Rose B. Radiocontrast media-induced acute renal failure. *Update* 12.2, 2004.
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 930-6.
7. Hou S, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.
8. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110 (2): 119-24.
9. 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.
10. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
11. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
12. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
13. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
14. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.
15. Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
16. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 56-9.
17. Mehran R, Aymong ED, Nicolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393-9.
18. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
19. McCarthy, CS, Becker, JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
20. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 46-50.
21. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-27.
22. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632-42.
23. Cantley LG, Clark BA, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44 (6): 1217-23.
24. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from



- contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17-22.
25. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451-8.
  26. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94 (3): 1069-75.
  27. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, et al. Role of adenosine in renal response to contrast medium. *Kidney Int* 1996; 49: 1199-206.
  28. Heyman SN, Goldfarb M, Carmeli F, et al. Effect of radiocontrast agents on intrarenal nitric oxide (NO) and NO synthetase activity. *Exp Nephrol* 1998; 6: 557-62.
  29. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685-9.
  30. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125-37.
  31. Berkseth RO, Kjellstrand CM. radiologic contrast-induced nephropathy. *Med Clin North Am* 1984; 68: 351-70.
  32. Dawnay AB, Thornley C, Nockler I, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein excretion and aggregation during intravenous urography. Relevance to acute renal failure. *Invest Radiol* 1985; 20: 53-7.
  33. Messana JM, Cieslinski DA, Nguyen VD, et al. Comparison of toxicity of radio-contrast agents, iopamidol and diatrizoate, to rabbit renal proximal tubule cells *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 1139-44.
  34. Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells *in vitro*. *Ren Fail* 1990; 12: 75-82.
  35. Townsend RR, Cohen DL, Katholi R, et al. Safety of intravenous gadolinium (Gd-BOPTA) infusion in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1207-12.
  36. Tombach B, Bremer C, Reimer P, et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: Results of a randomized study. *Radiology* 2001; 218: 651-7.
  37. Sam AD, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38(2): 313-8.
  38. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331 (21): 1416-20.
  39. Mueller C, Burkle G, Buettner H, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
  40. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(19): 2328-34.
  41. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.
  42. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2003; 343: 180-4.
  43. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
  44. Hoffmann U, Fishereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407-10.
  45. Coll E, Botey A, Alvarez I, et al. Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
  46. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701-9.
  47. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Cost-effectiveness of iodixanol in patients at high risk of contrast-induced nephropathy. *Am Heart J* 2005; 149(2): 298-303.
  48. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
  49. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
  50. Sirken G, Raja R, Garces J, Bloom E. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): e31-5.
  51. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45(5): 1425-31.
  52. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H, et al. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 591-6.
  53. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1936-41.
  54. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57(4): 1675-80.
  55. Margulies KB, McKinley LJ, Cavero PG, Burnett JC Jr. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 1990; 38: 1101-8.
  56. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-80.