

Dalla Mailing-List soci SIN (ML-SIN). Il ruolo della dialisi nella nefropatia da mezzo di contrasto: dubbi e certezze

C. Guastoni¹, S. De Servi²

¹ U.O. Nefrologia, ² U.O. Cardiologia, Ospedale Civile di Legnano (MI)

From the SIN Mailing List: The use of hemodialysis after radiocontrast media administration in patients with chronic renal failure

Over the last few years there has been a progressive increase in percutaneous endovascular procedures in patients with chronic renal disease, due to the high incidence of vascular disease, particularly coronary artery disease, in this population. The use of contrast medium may further worsen renal function in such patients, in some cases even accelerating the progression towards end-stage renal failure, and increase patients morbidity and mortality.

In this review we discuss the role of dialysis in preventing contrast-induced nephropathy and indications to its use in patients already on dialysis treatment undergoing diagnostic or therapeutic procedures with contrast medium injection. (G Ital Nefrol 2005; 23: 221-8)

KEY WORDS: Mailing List, Dialysis, Contrast media

PAROLE CHIAVE: Mailing List, Dialisi, Mezzi di contrasto

Commento Editoriale

Prosegue la collaborazione della Mailing-List con il Giornale Italiano di Nefrologia, iniziata dal numero di marzo-aprile 2004 (1). Come consuetudine, anche in questo articolo viene ripreso e commentato uno dei temi più dibattuti dagli iscritti negli scorsi mesi ed in particolare l'impiego del trattamento dialitico nella prevenzione dei danni da mezzo di contrasto, renali ed extrarenali, nei pazienti con grave insufficienza renale cronica e in trattamento sostitutivo.

Introduzione

La nefropatia da mezzo di contrasto (NC) è una delle cause più frequenti di insufficienza renale acuta (2-4) tra i pazienti ricoverati. Questa complicanza interessa un numero maggiore di pazienti rispetto al passato, nonostante siano da tempo stati abbandonati i mezzi di contrasto (mdc) *ioni-iperosmolari* dotati della maggiore tossicità renale (5, 6).

Questo dato è facilmente spiegabile con l'aumentata prevalenza di patologie (insufficienza renale, malattie cardiovascolari, diabete) nelle quali la somministrazione di mdc comporta un rischio elevato di sviluppare NC, in modo particolare se associate ad età avanzata (7-9).

L'insorgenza di una NC comporta effetti molto negativi sull'*outcome* del paziente: infatti si correla sia ad un aumento significativo della mortalità durante il ricovero, che a una riduzione della sopravvivenza dopo la dimissione (9-11). È verosimile che questo dipenda dal maggiore rischio cardiovascolare globale che caratterizza i soggetti (diabetici, anziani, vasculopatici e/o cardiopatici), ma non si può, escludere che la stessa NC possa rappresentare, di per sé, un fattore di rischio indipendente. Nello studio di Dangas et al (12) infatti, i soggetti con funzione renale basale normale che manifestavano insufficienza renale acuta dopo procedure cardiologiche interventistiche (PCI) mostravano dopo la dimissione una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti con preesistente insufficienza renale che non avevano presentato un peggioramento della funzione renale da mdc.

In un recente studio su pazienti sottoposti a PCI, si è proposto di valutare il rischio globale di sviluppare NC attribuendo uno *score* ad ogni singolo fattore di rischio presente (13); il rischio più alto è legato alla preesistenza di insufficienza renale ed il danno è tanto più severo quanto maggiore è la compromissione renale di base.

Il danno del mdc è mediato da due principali meccanismi patogenetici: la tossicità cellulare diretta e la vasocostrizione renale (14-18). Il fattore favorente comune a tutte le condizioni di rischio è la presenza di una ridotta riserva funzionale renale che impedisce un corretto bilanciamento degli effetti vasocostrittori (diretti o mediati) del mezzo di contrasto.

Ad oggi la migliore terapia della NC è la prevenzione. Gli interventi dotati di efficacia provata sono l'idratazione pre e post somministrazione di mdc (19-21) e l'uso di dosi ridotte e rapportate alla funzione renale basale del paziente (3, 4, 22). Altri provvedimenti vengono oggi utilizzati dopo i buoni risultati evidenziati dagli studi clinici: N-acetilcisteina, mdc isoosmolari, infusione di bicarbonato, anti recettoriali dopaminergici (fenoldopam) o purinergici (teofillina) (23-36).

Una adeguata prevenzione è però sempre difficile da attuare nei pazienti che di base presentano una insufficienza renale severa (filtrato renale < 30 mL/min) perché in questi casi tutti i possibili interventi possono non essere sufficienti ad evitare lo sviluppo di un ulteriore danno renale che può comportare l'inizio del trattamento dialitico definitivo.

In questi pazienti in alternativa o in associazione alla idratazione, si è anche utilizzata la dialisi con l'obiettivo di aumentare la rimozione dal circolo del mdc e di migliorare l'*outcome* dei pazienti a rischio (37-39). Il ruolo del trattamento dialitico nella prevenzione della NC è, tuttavia, controverso e ciò in parte spiega il dibattito suscitato in ambito nefrologico da un recente studio di Marenzi et al che ha utilizzato l'emofiltrazione con risultati molto positivi (40).

Un altro punto molto discusso concerne l'utilità della dialisi dopo la somministrazione del mdc in pazienti che sono già in trattamento dialitico cronico (39, 41). In questo caso la rimozione dialitica viene proposta con lo scopo non tanto di evitare un ulteriore danno renale, quanto di ridurre l'incidenza di altri effetti negativi dovuti al mdc.

In base a queste considerazioni può essere utile fare un'ulteriore analisi degli studi disponibili per cercare di chiarire il ruolo delle terapie sostitutive nella tossicità da mezzo di contrasto.

La rimozione renale e dialitica del mezzo di contrasto

Prima prendere in esame l'efficacia della dialisi è bene considerare come avviene la rimozione dei mdc da parte del rene normale. I mdc vengono eliminati dal rene esclusi-

sivamente attraverso la filtrazione glomerulare e la loro *clearance* dipende, come quella di ogni altra sostanza, dal peso molecolare, dal legame proteico e dallo spazio di distribuzione.

Il peso molecolare dei mezzi di contrasto maggiormente utilizzati nella pratica clinica varia da 750-850 daltons per i monomeri non ionici ipoosmolari (Iomeprolo, Iopromide, Ioexolo e Iopentolo, osmolarità 620-810 mOsm/kg di acqua) a 1550-1650 daltons per i dimeri non ionici isoosmolari (Iodixanolo, Iotrolan, osmolarità 290 mOsm/kg di acqua). I mezzi di contrasto sono caratterizzati da un basso legame con le proteine plasmatiche (42, 43) e da uno spazio di distribuzione (25-32%) vicino al volume extracellulare (42-44).

L'insieme di queste caratteristiche rende queste sostanze dei *markers* ideali per la misura del filtrato glomerulare. Nello studio di Erley et al (45) la *clearance* di Ioexolo e Iopromide si correlano strettamente ($r^2 = 0.96$) ($p < 0.0001$) a quella dell'Inutest in 31 soggetti con creatinina variabile tra 0.6 e 6.7 mg/dL. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti da Lorusso (42) utilizzando Iomeprolo in 22 pazienti con filtrato glomerulare, misurato con la *clearance* dell'Inutest, variabile da 120 ± 30 a 20 ± 3 mL/min. Il 50% della dose somministrata veniva eliminata nelle prime 2 ore nei soggetti con *clearance* normale, mentre occorreva dalle 16 alle 84 ore per eliminare la stessa quota di mdc nei soggetti con grave insufficienza renale (*clearance* media 10.1 mL/min.). In un precedente studio di Spinazzi et al (46) su 30 volontari con funzione renale normale, dopo 12 e 24 ore l'eliminazione di Iomeprolo raggiungeva l'87% ed il 90% rispettivamente.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della dialisi nel rimuovere i mdc.

Matzkies ha ottenuto in 5 pazienti (creatinina 1.7-4.5 mg/dL) sottoposti a dialisi con cuprophan 1.3 mq e flusso ematico (QB) 200 mL/min, una *clearance* media di Iopromide di 121 ± 3 mL/min ed una eliminazione del 40% dopo 2 ore di trattamento (44).

Lorusso ha misurato in 8 pazienti una *clearance* plasmatica media dello Iomeprolo, con membrana cellulosa di 1.3 mq e QB 200-300 mL/min, di 80.6 mL/min dopo 4.4 ore di emodialisi (42).

Moon et al (47) hanno valutato l'eliminazione di Ioexolo su 20 pazienti con filtrato residuo variabile da 0 a 25 mL/min. Con emodialisi di 6 ore con filtro in cuprophan ed un flusso variabile da 100 a 300 mL/min la *clearance* dialitica di Ioexolo era paragonabile a quella ottenuta con i precedenti mdc (74.5 ± 23 mL/min). L'estrazione media (77%) era maggiore e può essere spiegata dalla maggiore durata della seduta. L'eliminazione del mdc era inversamente correlata al peso corporeo ($p < 0.001$) dei pazienti.

Poiché i mdc appartengono allo spettro molecolare delle medie molecole la loro rimozione aumenta se si usano membrane sintetiche ad elevata porosità.

Nello studio di Matzkies et al (44), in 5 pazienti con poli-

sulfone 1.8 mq e QB 200 mL/min, la *clearance* di Iopromide è risultata di 162 mL/min, con una rimozione dialitica del mezzo di contrasto del 46% in 2 ore di trattamento. L'aggiunta di una ultrafiltrazione (UF) di 1000 mL/ora con la stessa membrana ha ottenuto una rimozione dialitica lievemente migliore (50%). Nello stesso studio l'emofiltrazione in 5 pazienti con polisulfone 1.8 mq ed UF di 13 L otteneva una rimozione extracorporea del 53%.

Schindler (48) utilizzando un filtro in poliammide di 1.3 mq con QB 200 mL/min ed UF 355±81 mL/min ha misurato una *clearance* di Iopromide o Iomeprolo di 100±2.2 mL/min. Con lo stesso filtro in emodiafiltrazione (reinfusione 3.3 litri/ora) la *clearance* era 114±4 mL/min, mentre in emofiltrazione post diluizionale con UF 18 L era 86±5 mL/min. L'estrazione di mdc era rispettivamente 74%, 82%, 62%.

Non esistono studi che hanno specificatamente valutato l'efficacia della dialisi peritoneale nella rimozione del mdc. L'unico dato presente in letteratura è quello di Moon (47) che in tre pazienti ha utilizzato la dialisi peritoneale a cicli rapidi (36-60 litri totali) ottenendo una rimozione media di Ioexolo del 59% (43.4-71.7%), abbastanza vicina a quella della dialisi extracorporea.

Utilizzo della emodialisi nella prevenzione della nefropatia da contrasto

Gli studi disponibili sui trattamenti extracorporei nella prevenzione della tossicità da mdc non sono molti e sono poco confrontabili tra loro per le differenze riguardanti le caratteristiche dei pazienti, la tecnica utilizzata, la dose di mdc, la tempistica rispetto alla somministrazione e la definizione della NC.

In uno studio randomizzato (49) su 30 pazienti (40% diabetici) osservati per 14 giorni, la dialisi con polisulfone F 50 (1 mq) di 3 ore senza UF, con QB 139±8 mL/min, iniziata dopo circa 60 min dalla somministrazione di Iopentolo (dose media 234.5 mL), è stata paragonata alla sola idratazione. Tutti i pazienti hanno eseguito idratazione pre (per 12 ore) e post (per 12 ore) somministrazione di mdc. La creatinina basale era 2.58±0.25 mg/dL nel gruppo trattato con dialisi e 2.26±0.2 mg/dL nel gruppo che aveva ricevuto solo l'idratazione. L'incidenza di incremento della creatinina (> 0.5 mg/dL a 48 ore) è stata sovrapponibile nei due gruppi (53% nei trattati con emodialisi vs. 47% nei non trattati). Non vi erano differenze nei livelli di creatinina a 14 giorni rispetto al valore basale.

In un altro studio randomizzato (37) 54 pazienti (31% diabetici) (creatinina 3.55±1.26 mg/dL; *clearance* 20±7 mL/min) sono stati trattati con emodialisi (3.1±0.7 ore con polisulfone F50 o F60 (1.3 mq) e QB 180±42 mL/min) iniziata 30-280 min dopo la somministrazione del mdc, preceduto da idratazione per 12 ore. Il gruppo di controllo era costituito da 57 pazienti (33% diabetici) (creati-

nina 3.4±1.19 mg/dL; *clearance* 22±8 mL/min) trattati con idratazione nelle 12 ore precedenti e successive al mdc. Un peggioramento della creatinina (> 25%, entro 6 giorni) si è osservato nel 31% dei pazienti trattati con dialisi e nel 26% del gruppo di controllo ($p = 0.67$). Nel 15% dei pazienti che avevano eseguito emodialisi vi era stata la necessità di proseguirla per la persistenza di insufficienza renale avanzata, rispetto al 5% nel gruppo di controllo ($p = 0.12$). La dose di mdc utilizzata era significativamente maggiore nei dializzati (210 ± 143 mL) rispetto ai controlli (143±115 mL) ($p = 0.007$).

Huber (50) ha valutato l'efficacia di una dialisi di maggiore durata (4.30±1 ore), iniziata un'ora dopo la somministrazione di mdc Iomeron, con polisulfone F 60 (QB 247 ± 57 mL/min) in 31 pazienti con creatinina più elevata (4 ± 1.8 mg/dL) e *clearance* 22.6±10 mL/min. I pazienti avevano ricevuto una dose elevata di Iomeron (278±160 mL) ed avevano un rischio individuale elevato per la presenza di diabete e/o malattia cardiovascolare. L'incidenza complessiva di NC (incremento della creatinina > 0.5 mg/dL in 7 giorni o necessità di dialisi) era del 61% (19/31 pazienti) durante il *follow up* di 7 giorni. In 9/31 pazienti (29%) si era verificata NC nelle prime 48 ore. Nel 13% (in 4 pazienti con creatinina *clearance* <10 mL/min) era stato necessario iniziare il trattamento dialitico definitivo.

Lo studio di Moon et al (47) già citato è l'unico ad avere dimostrato una stabilità dei valori di creatinina in 13 pazienti che avevano una creatinina di 4.6±1.5 mg/dL, trattati con dialisi in cuprophan di 6 ore, ma con una dose media di contrasto Ioexolo minore (89.5±25 mL).

Nei lavori precedenti i risultati possono essere stati influenzati dal fatto che l'effetto tossico del mdc si sviluppa in tempi molto più brevi (51) rispetto all'inizio del trattamento dialitico. Per valutare l'efficacia di una rimozione più precoce rispetto alla somministrazione di Iomeprolo, Frank et al (38) hanno studiato 17 pazienti sottoposti a coronarografia. 7 pazienti (creatinina 3.9±1.3, *clearance* 19.4±9.6 mL/min) sono stati trattati con una dialisi con polisulfone 1.3 mq, QB 200 mL/min, della durata di 4 ore, iniziata simultaneamente ad angiografia ed associata ad idratazione (soluzione fisiologica 1000 mL in 6 ore) e altri 10 con sola idratazione (creatinina 4.2±1.1 mg/dL, *clearance* 17.4±7.2 mL/min). La dose di mdc era rispettivamente 77±27 mL e 86±21 mL. Durante il *follow-up* di 8 settimane nessun paziente ha mostrato variazioni nei valori di creatinina *clearance* rispetto al basale, mentre in un paziente per ogni gruppo è stato necessario iniziare la dialisi.

In sintesi, gli studi dimostrano che la rimozione del mdc ottenuta dalla dialisi non offre vantaggi significativi rispetto all'idratazione nella protezione del danno renale da mdc (valutato sia rispetto ad un incremento transitorio della creatinina, che alla progressione verso l'uremia terminale) nei pazienti con preesistente insufficienza renale grave.

Va però sottolineato come questa conclusione risenta

molto della esiguità delle casistiche e del ridotto numero degli studi controllati, oltre che delle differenze metodologiche tra i diversi studi.

Queste ultime riguardano in modo particolare la dose somministrata di mdc. I risultati negativi ottenuti da Vogt (37) possono dipendere, infatti, dal maggior dosaggio di mdc, mentre l'assenza di peggioramento funzionale osservato nello studio di Moon et al (47) può derivare dalla minore dose complessiva somministrata.

Va aggiunto che la dialisi è stata sempre valutata come alternativa o come associazione alla sola idratazione, mentre non si può escludere che se si fossero utilizzati anche altri provvedimenti che oggi vengono attuati nei pazienti a rischio (N-Acetilcisteina, mdc isoosmolare, infusione di bicarbonato) si sarebbero potuti ottenere risultati più favorevoli alla dialisi.

Da ultimo si può osservare che l'inizio della dialisi cronica si è reso necessario in una percentuale relativamente bassa di pazienti (dal 5 al 15% a seconda degli studi), ma questo dato è limitato ad un breve periodo di osservazione (massimo 8 settimane) e non permette di valutare l'aspetto più critico del problema, vale a dire l'effetto della tossicità da mdc sulla progressione dell'uremia in un follow up prolungato.

Utilizzo dell'emofiltrazione

L'emofiltrazione continua veno-venosa è stata utilizzata nella prevenzione della nefropatia da contrasto in tre studi.

Gabutti (43) ha trattato con emodiafiltrazione venovenosa (CVVHDF) 24 pazienti con creatinina *clearance* 29 ± 12 mL/min iniziata contemporaneamente alla somministrazione di Ioversolo (dose media 208 ± 146 mL). Il periodo medio di osservazione era di 30 giorni (10-180). In 9/24 pazienti (37%) dopo CVVHDF si è evidenziato un transitorio incremento della creatinina che al termine del *follow-up* è tornata ai valori medi basali.

Più recentemente Marenzi (40) ha valutato in uno studio randomizzato 114 pazienti dopo procedure cardiologiche. 58 pazienti con creatinina 3 ± 1 mg/dL (*clearance* 26 ± 9 mL/min) sono stati trattati con emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) postdiluizionale (polisulfone 0.7 mq, QB 100 mL/min ed UF 1000 mL/ora; bilancio UF/reinfusione = 1) iniziata 4-6 ore prima della somministrazione di mdc (Iopentolo 247 ± 125 mL) e terminata dopo 18-24 ore. Il gruppo di controllo era composto da 56 pazienti (creatinina 3.1 ± 1 mg/dL, *clearance* 26 ± 8 mL/min, dose di Iopentolo 258 ± 132 mL) trattati con sola idratazione da 6-8 ore prima e per 24 ore successive alle procedure (0.5-1 mL/kg/ora in base alla frazione d'iezione ventricolare).

L'incidenza di peggioramento della funzione renale (aumento della creatinina $>25\%$ rispetto al valore basale entro 72 ore) è stata significativamente superiore nel gruppo di controllo ($28/56 = 50\%$) rispetto al gruppo trattato con CVVH ($3/58 = 5\%$) ($p < 0.001$). Alla dimissione il

gruppo di controllo mostrava un significativo aumento della creatinina rispetto ai valori basali, mentre la mortalità per cause cardiovascolari durante il ricovero era superiore (14%) nei controlli rispetto ai pazienti trattati con CVVH (2%) ($p < 0.02$).

Il risultato più interessante di questo studio riguarda la sopravvivenza a 20 mesi che è risultata significativamente migliore ($p < 0.01$) nel gruppo trattato rispetto ai controlli (90% vs 70%). Questo dato era correlato alla riduzione del rischio ($p < 0.002$) nei pazienti con creatinina ≥ 4 mg/dL.

Come si è accennato in introduzione lo studio di Marenzi (40) ha suscitato un interesse particolare sia perché è l'unico ad avere dimostrato l'efficacia di un trattamento depurativo nei confronti del mdc, sia perché la CVVH è stata in grado di ottenere risultati migliori dell'emodialisi.

È stato ipotizzato che in emodialisi la rapida riduzione dell'osmolarità plasmatica che consegue alla rimozione del mdc, possa comportare uno *shift* di acqua dal comparto intravascolare a quelli interstiziale e intracellulare (37) con una conseguente rapida riduzione della volemia. Nel trattamento emofiltrativo continuo la rimozione dei soluti avviene in maniera più lenta e graduale rispetto alla dialisi e questo può comportare una più corretta distribuzione dei comparti del volume corporeo. Questo effetto può contribuire a mantenere meglio la volemia ed a ridurre lo stato di idratazione polmonare ottenendo un migliore riempimento della camere cardiache attraverso la riduzione della pressione trasmurale. Questo meccanismo potrebbe risultare particolarmente efficace nei pazienti che, come quelli studiati da Marenzi et al (40), presentano una performance cardiaca compromessa. (frazione di eiezione $< 40\%$ nel 25% dei pazienti).

In definitiva gli effetti positivi sulla volemia e sulla gittata cardiaca potrebbero tradursi nel miglioramento dell'emodinamica renale ed è interessante osservare come questo meccanismo sia in grado di spiegare l'aumento della diuresi osservata nel gruppo trattato con CVVH.

In un successivo studio randomizzato Marenzi (52) ed il suo gruppo hanno paragonato in 92 pazienti con *clearance* della creatinina ≤ 30 mL/min. 3 differenti protocolli di prevenzione della NC (valutata come incremento della creatinina $> 25\%$ entro 72 ore). Tutti i pazienti eseguivano una idratazione con soluzione fisiologica 1 mL/kg/ora nelle 12 ore precedenti l'esecuzione del mdc. Il gruppo di controllo (30 pazienti con creatinina *clearance* 20 ± 5 mL/min) proseguiva con la sola idratazione per successive 12 ore, un secondo gruppo (31 pazienti con creatinina *clearance* 20 ± 4 mL/min) eseguiva CVVH per successive 18-24 ore ed un terzo gruppo (31 pazienti con creatinina *clearance* 18 ± 4 mL/min) veniva trattato con CVVH per 6 ore prima e per 18-24 ore dopo il mdc.

La CVVH è stata eseguita con le stesse modalità del lavoro precedente (40). L'incidenza di NC era significativamente inferiore ($p = 0.0013$) quando l'emofiltrazione veniva iniziata prima del mdc (1 paziente = 3%), rispetto al gruppo di controllo (12 pazienti = 40%) ed a quello tratta-

to con CVVH dopo il mdc (8 pazienti = 26%). Questi risultati sembrano indicare che i benefici maggiori siano dovuti alla capacità dell'emofiltrazione di abbinare gli effetti dell'idratazione alla possibilità di rimuovere liquidi mantenendo una buona stabilità cardiovascolare.

Questa caratteristica permette di diluire il mdc infondendo un volume elevato e di mantenere contemporaneamente un bilancio di liquidi in pareggio onde evitare il rischio di edema polmonare.

Nel nostro Ospedale si utilizza un protocollo di prevenzione della nefrotossicità da mdc che prevede, nei casi di grave insufficienza renale, l'uso di un mezzo di contrasto isoosmolare (Iodixanolo) a basse dosi e di N-Acetilcisteina. Questi provvedimenti vengono associati alla CVVH eseguita con una contemporanea infusione di liquidi.

Fino ad oggi sono stati trattati 9 pazienti (5 diabetici; frazione di eiezione ventricolare sinistra media $47 \pm 7\%$) ricoverati in Unità Coronarica sottoposti a coronarografia o PCI con grave insufficienza renale (creatininemia basale 4.2 ± 1 mg/dL; *clearance* 19.2 ± 6.4 mL/min). Tutti i pazienti hanno eseguito N-acetilcisteina (900-1200 mg due volte al di dal giorno precedente per 48 ore successive) e idratazione 0.5-1 mL/kg/ora (in base alla condizioni cliniche) nelle 12 ore precedenti il mdc. La dose media di Iodixanolo è stata di 100 ± 38 mL.

La somministrazione di mdc è stata seguita da CVVH (AN 69 0.6-0.9 mq) con QB 120 ± 10 mL/min (tramite CVC in vena femorale o giugulare) ed infusione 1200 mL/ora in pre diluizione. Durante la CVVH (durata media 6 ore) è stata infusa soluzione fisiologica 5.0 ± 0.3 mL/min in una vena periferica del braccio del lato controlaterale a quello del CVC per la circolazione extracorporea ed è stata rimossa una quantità netta di liquidi equivalente al volume di soluzione fisiologica infuso.

Al termine della CVVH i pazienti hanno proseguito l'idratazione alla dose di 0.5-1 mL/kg/ora per 24 ore successive.

Con questo trattamento i valori di creatininemia e di creatinina *clearance* misurati 24-48 ore dopo il termine della CVVH (3.8 ± 0.7 mg/dL; 19.7 ± 6.6 mL/min) e prima della dimissione (4.2 ± 0.8 mg/dL; 16.4 ± 3.9 mL/min) non hanno evidenziato variazioni significative rispetto al basale.

Dialisi dopo mezzo di contrasto

Negli ultimi anni la maggiore prevalenza di patologie cardiovascolari osservata nei pazienti in dialisi ha comportato un aumento del numero di procedure radiologiche endovascolari eseguite a scopo diagnostico o terapeutico in questa popolazione (53).

In questi casi rimane aperto il quesito se sia necessario eseguire una seduta dialisi dopo la somministrazione del mdc.

In letteratura questo argomento è stato affrontato solamente da Younathan et al, (54) su 10 pazienti in emodialisi cronica che non hanno mostrato significative variazioni

della pressione arteriosa, del peso corporeo e dell'ECG dopo la somministrazione di mdc ipoosmolare.

Va ricordato che la dialisi non trova indicazione per le Linee Guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) (55) in quanto la rimozione del mdc è ritenuta inutile quando la funzione dell'organo bersaglio del danno si è completamente deteriorata.

L'approccio al problema può essere, tuttavia, differente se si considera che i mdc possono causare danni non solo a carico del rene.

Questi ultimi sono stati osservati soprattutto a livello polmonare dove queste sostanze possono provocare un aumento delle resistenze arteriose e della permeabilità capillare. Il primo è mediato sia da un'azione diretta sul tono vascolare (probabilmente correlata all'attivazione del sistema renina-angiotensina e all'endotelina-1), che dall'aumento della viscosità ematica (dipendente da effetti reologici sugli eritrociti e dall'aumento della viscosità ematica). L'aumento della permeabilità capillare sembra essere legato ad un danno endoteliale diretto (56).

Questi effetti sono generalmente ben tollerati nei soggetti normali, ma possono assumere una particolare gravità e provocare edema polmonare quando è presente una condizione di sovraccarico di volume come di frequente accade nei pazienti in dialisi cronica.

Il mdc è in grado anche di provocare alterazioni a carico del sistema vascolare mediate da meccanismi che inducono danno endoteliale e trombotosi.

Sulle cellule endoteliali, come abbiamo già accennato in precedenza, il mdc è in grado di provocare un danno cellulare diretto (57, 58), mentre l'effetto protrombotico è correlato sia ad una attivazione piastrinica, che si traduce in una maggiore adesività cellulare (58), che ad attivazione della coagulazione (aumento del complesso trombina/antitrombina) e riduzione dei livelli di alfa 2 antiplasmina (57).

A questi meccanismi si associa uno stimolo infiammatorio endoteliale e linfo-monocitico che, attraverso la produzione di citochine (IL-6, TNF α), può costituire un ulteriore meccanismo di danno vascolare (59).

È evidente che queste alterazioni possono contribuire ad aggravare le patologie vascolari, legate all'aterosclerosi e alle calcificazioni vascolari, che nei soggetti uremici sono molto più frequenti rispetto alla popolazione generale.

Un altro possibile effetto collaterale che si può verificare nei soggetti in dialisi, è legato alla elevata osmolarità che caratterizza tutti i mdc, ad eccezione di quelli isoosmolari, rispetto al plasma.

In uno studio recente la somministrazione di Ioversolo (792 mOsm/kg acqua) ha provocato in 4 pazienti (3 in emodialisi ed uno in CAPD) una riduzione della sodiemia da 138.5 a 122.6 mmol/L accompagnata da un aumento della kaliemia da 4.3 a 5.8 mmol/L e da una modesta riduzione della bicarbonatemia (da 22.6 a 19.6 mmol/L). Le dosi di mdc utilizzate erano elevate (350-975 mL) e si correlavano significativamente alla riduzione della sodiemia ($r^2 = 0.91$) (60).

Si è ipotizzato che l'aumento della osmolarità extracellulare dovuto al mdc, provochi uno spostamento di acqua dal comparto intracellulare con una conseguente iposodiemia da diluizione extracellulare. L'iperkaliemia viene attribuita al passaggio diffusivo di potassio dallo spazio intracellulare causato dall'aumentato gradiente di concentrazione ed dall'effetto "solvent drag" legato al movimento dell'acqua.

Per quanto non esistono studi che valutino il reale impatto clinico degli effetti "extrarenali" del mdc (in particolare l'effetto dei mdc sulla progressione del danno cardiovascolare), rimane il fatto che nei soggetti uremici in trattamento cronico la dialisi è l'unico modo per rimuovere dal circolo i mdc e ridurre il tempo di esposizione dell'organismo ai loro effetti tossici.

Da questa considerazione è evidente che l'esecuzione della seduta dialitica dopo la somministrazione del mdc radiologico non solo sembra giustificata, ma potrebbe piuttosto essere raccomandata.

La dialisi dopo il mdc è indicata soprattutto nei pazienti con sovraccarico di volume o con scompenso cardiaco congestizio nei quali, come abbiamo visto, gli effetti sul circolo polmonare possono precipitare una condizione di edema polmonare. In questi casi particolari può essere anche consigliato che la somministrazione del mdc avvenga il giorno successivo ad una seduta dialitica, quando il paziente si trova nelle migliori condizioni emodinamiche.

In questi pazienti è comunque importante limitare la dose di mdc (può essere proposta una dose non superiore a 150 mL), evitando di eseguire nello stesso tempo l'esame diagnostico e la procedura interventistica, ed utilizzare sostanze isoosmolari.

Queste ultime possono ridurre il rischio di squilibri elettrolitici legati all'aumento dell'osmolarità plasmatica e nello stesso tempo evitare che la rapida rimozione di sostanze osmoticamente attive durante la seduta dialitica favorisca lo *shift* di acqua tra i comparti che contribuisce, come si è detto in precedenza, all'ipovolemia intradialitica.

Conclusioni

La dialisi è in grado di ottenere una efficace rimozione dei mdc dal circolo ed è stata utilizzata nei pazienti con filtrato renale < 30 mL/min senza, tuttavia, che si siano ottenuti risultati migliori rispetto alla profilassi con idratazione.

La CVVH ha dimostrato di poter ridurre l'incidenza della NC nei pazienti cardiopatici con grave insufficienza renale cronica. I vantaggi del trattamento emofiltrativo sembrano legati agli effetti positivi sulla volemia e sulla gittata cardiaca ed alla possibilità di ottenere una adeguata idratazione senza rischi di edema polmonare. La CVVH va, comunque, sempre associata agli altri provvedimenti che vengono utilizzati nella prevenzione della NC (N-Acetilcisteina, idratazione, mdc isoosmolari) ed è indicata nei pazienti nei quali la presenza di cardiopatia produce un maggior rischio di NC.

Nei pazienti che sono già in trattamento dialitico cronico l'esecuzione della seduta dopo la somministrazione del mdc può essere raccomandata per ridurre i rischi "extrarenali" (polmonari e vascolari) e gli squilibri osmotici/elettrolitici legati al mdc, soprattutto nei soggetti con tendenza allo scompenso cardiaco.

Riassunto

Negli ultimi anni si è osservato un aumento delle procedure radiologiche endovascolari eseguite a scopo diagnostico e/o interventistico nei pazienti con preesistente insufficienza renale cronica avanzata. Questo dato è dovuto alla maggiore incidenza di patologie vascolari e di cardiopatia ischemica in questa popolazione.

La prevenzione di un ulteriore danno renale da mezzo di contrasto rappresenta un reale problema in questi casi perché l'aggravamento dell'insufficienza renale non solo può accelerare l'ingresso in trattamento dialitico definitivo, ma produce un significativo aumento della morbilità e della mortalità dei pazienti.

In questa review della letteratura viene discusso il ruolo del trattamento dialitico nella profilassi della nefropatia da contrasto e la sua indicazione dopo la somministrazione di mezzo di contrasto nei pazienti in dialisi cronica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Guastoni

U.O. Nefrologia

Ospedale Civile di Legnano

Via Candiani, 2

20025 Legnano (MI)

e-mail: carlo.guastoni@ao-legnano.it

Bibliografia

1. Limido A, D'Amico M, Fraticelli M. Cinque anni di attività della Mailing-List soci SIN (ML-SIN). *G Ital Nefrol* 2005; 22: 79-82.
2. Mc Cullough P, Sandberg K. Epidemiology of contrast induced nephropathy. *Red Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 5): S53-9.
3. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (1): 12-24.
4. Cox G, Tsikouris J. Preventing contrast nephropathy. What is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 327-37.
5. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;

- 36: 730-40.
6. Deray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2602-6.
 7. Mc Cullough P, Soman S, Shah S, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3): 679-84.
 8. Murphy S, Barrett B, Parfrey P. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.
 9. Rihal C, Textor S, Grill D, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
 10. Gruberg L, Mintz G, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (5): 1542-8.
 11. Best P, Lennon R, Ting H, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (7): 1113-9.
 12. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-9.
 13. Mehran R, Aymong E, Nikolsky 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.
 14. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the medulla- its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-55.
 15. Heyman S, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34 (11): 685-91.
 16. Idé JM, Lancelot E, Pines E, Corot C. Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy: a pharmacological point of view. *Invest Radiol* 2004; 39 (3): 155-70.
 17. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy. *State of the art. Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (8): 1542-50.
 18. Heyman S, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 1): S6-11.
 19. Solomon R, Werner G, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
 20. Mueller C, Buerkle G, Buettner H, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 161: 329-35.
 21. Mueller C, Seidensticker P, Buettner H, et al. Incidence of contrast nephropathy in patients receiving comprehensive intravenous and oral volume supplementation. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 286-90.
 22. Cigarroa R, Lange R, Williams R, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
 23. Alonso A, Lau J, Jaber B, Weintraub A, Sarnak M. 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): 1-9.
 24. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-11.
 25. Kshirsagar A, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-9.
 26. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Nephrotoxicity of low versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2005; 68: 2250-5.
 27. Davidson C, Laskey W, Hermiller J, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA. The COURT trial. *Circulation* 2000; 101 (18): 2172-7.
 28. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl J Med* 2003; 348 (6): 491-9.
 29. Erdogan A, Davidson C. Recent clinical trials of Iodixanol. *Rev Cardiovasc. Med.* 2003; 4 (Suppl 5): S43-50.
 30. Sharma S, Kini A. Effect of non-ionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency. Pooled analysis of the randomized trials. *Cat Cardiovas Dis* 2005; 65 (3): 386-93.
 31. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast in high risk patients. *Kidney Int.* 2005; 68 : 2256-63.
 32. Merten G, Burgess W, Gray L, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA* 2004; 291 (19): 2328-34.
 33. Kini A, Sharma S. Managing the high-risk patient: experience with Fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl 1): S19-25.
 34. Kini A, Mitre C, Kamran M, et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of Fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002; 89: 999-1002.
 35. Stone G, Mc Cullough P, Tumlin J, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 290 (17): 2284-91.
 36. Huber W, Schipek C, Ilgman K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91 (10): 1157-62.
 37. 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.
 38. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60 (3): 176-82.
 39. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphropathie induite par les produits de contraste iodés, l'épuration extrarénale est-elle efficace en prévention? *Presse Med* 2005; 34: 803-8.
 40. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent induced nephropathy by hemofiltration. *New Engl J Med* 2003; 349 (14): 1333-40.
 41. Giannattasio M. Insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (3): 217-25.
 42. Lorusso V, Taroni P, Alvino S, Spinazzi A. Pharmacokinetics and safety of Iomeprol in healthy volunteers and in patients with impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Invest Radiol* 2001; 36 (6): 309-16.
 43. Gabutti L, Marone C, Monti M, et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safe removal of the iodinated contrast Ioversol? *Blood Purif* 2003; 21: 152-7.
 44. Matzkies F, Reinecke H, Tombach B, et al. Influence of dialysis procedure, membrane surface and membrane material on Iopromide elimination in patients with reduced kidney function. *Am J Nephrol* 2000; 20: 300-4.
 45. Erley C, Bader B, Berger E, et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Critical Care Med* 2001; 29 (8): 1544-!%0.
 46. Spinazzi A, Ceriati S, Pianezzola P, et al. Safety and pharmacokinetics of a new liposomal liver-specific contrast agent for CT: results of clinical testing in nonpatient volunteers. *Invest Radiol* 2000; 35 (1): 1-7.
 47. Moon S, Back SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the non-ionic contrast medium Iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995; 70: 430-7.
 48. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U.

- Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1471-4.
49. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of hemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358-62.
 50. Huber W, Jeschke B, Kreymann B, et al. Hemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37 (9): 471-81.
 51. 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.
 52. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119 (2): 155-62.
 53. Tadros G, Herzog C. Percutaneous coronary interventions in chronic kidney disease patients. *J. Nephrol.* 2004; 17: 364-8.
 54. Younathan C, Kaude J, Cook M, Saw G, Peterson J. Dialysis is not indicated immediately after administration of non-ionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am J Roentgenol* 1994; 43: 31-5.
 55. Thomsen H, Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *British J. Radiol.* 2003; 76: 513-8.
 56. Morcos S. Effects of radiographic contrast media on the lung. *British J Radiol* 2003; 76: 290-5.
 57. Blann A, Adams R, Ashleigh R, Naser S, Kirkpatrick U, McCollum C. Changes in endothelial, leukocyte and platelet markers following contrast medium injection during angiography in patients with peripheral artery disease. *British J Radiol* 2001; 74: 811-7.
 58. Barani J, Gottsater A, Mattiasson I, Lindblad B. Platelet and leukocyte activation during aortoiliac angiography and angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 220-5.
 59. Laskey W, Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiol* 2003; 44 (5): 498-503.
 60. 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): 31-5.