

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
AVANZATA TORACICA CARDIOPOLMONARE

Ciclo XXII

CONFRONTO FRA DIFFERENTI STRATEGIE DI
IDRATAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA
NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO
NELLE PROCEDURE DI ANGIOGRAFIA
CORONARICA

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Squarcia

Dottorando: LIVIO GIULIANI

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

1.1 Definizioni ed epidemiologia

La nefropatia da mezzo di contrasto (Contrast Induced Nephropathy, CIN) è definita come incremento assoluto della creatinina sierica di almeno 0,5mg/dL (44µmol/L) o come aumento relativo del 25% della creatininemia rispetto ai valori basali, successivo alla somministrazione di mezzo di contrasto¹.

Tali segni si manifestano in genere entro 24 ore dall'utilizzo di mezzo di contrasto e l'incremento della creatininemia raggiunge un picco dopo 48-72 ore. Rappresenta una complicanza frequente nei soggetti sottoposti a procedure radiologiche che contemplino l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato.

L'insufficienza renale da mezzo di contrasto è riconosciuta come la terza causa di insufficienza renale acuta insorta in ambiente ospedaliero (11% dei casi) contribuendo al prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e all'aumento delle spese per il Sistema Sanitario Nazionale^{2,3}.

La mortalità dei pazienti che sviluppano un acuto deterioramento della funzione renale, dopo somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto, è circa del 35% e nei sopravvissuti la funzione renale risulta compromessa definitivamente fino al 30% dei casi⁴.

L'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto, emersa da studi clinici per lo più eseguiti in ambiente cardiologico, in soggetti sottoposti ad angiografia coronarica diagnostica e/o rivascolarizzazione miocardica percutanea, documentano valori compresi tra il 3% e il 20-25% dei casi, ma questo valore può aumentare anche fino al 50% nel caso di pazienti che presentino fattori di rischio multipli, quali l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito, il tipo di mezzo di contrasto utilizzato e la relativa dose somministrata.

1.2 Fattori di rischio

Tra i fattori di rischio che influiscono maggiormente sullo sviluppo della CIN possiamo distinguerne un gruppo correlato alle caratteristiche cliniche del paziente ed un altro rappresentato da quei fattori di rischio relativi al tipo di procedura effettuata.

A) Fattori di rischio correlati alle caratteristiche cliniche del paziente:

- aumentati valori basali di creatininemia del paziente; questa sembra essere la variante più importante, maggiore è il valore di creatininemia basale misurato, maggiore è il rischio di sviluppare CIN.
- la presenza di diabete mellito in pazienti con preesistente alterazione della funzione renale. Diversi studi hanno infatti dimostrato un rischio di sviluppare CIN aumentato di quattro volte in questo tipo di pazienti rispetto a quelli non affetti da diabete e senza preesistenti alterazioni della funzionalità renale⁵.
- l'età avanzata, verosimilmente in relazione al declino della funzionalità renale in pazienti con precedente sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia;
- la riduzione del volume intra-arterioso successivo ad eventi come disidratazione e ipoprotidemia da sindrome nefrosica o cirrosi epatica;
- l'uso di farmaci nefrotossici, come aminoglicosidi e diuretici;
- l'anemia, soprattutto nel caso sia correlata ad un'importante perdita di sangue in seguito ad un intervento coronarico percutaneo;
- paziente precedentemente sottoposto a trapianto di rene.

B) Fattori di rischio correlati al tipo di procedura effettuata:

- il volume di mezzo di contrasto utilizzato;
- le caratteristiche di ionicità e osmolarità del mezzo di contrasto;
- la somministrazione di mezzo di contrasto per via intra-arteriosa;

- sottoporre il paziente a più procedure che prevedano la somministrazione di mezzo di contrasto in meno di 72 ore;
- l'utilizzo del contropulsatore aortico;
- paziente sottoposto ad intervento coronarico percutaneo in emergenza.

La presenza di due o più dei fattori di rischio sopra citati in uno stesso paziente aumenta la probabilità dello sviluppo di CIN.

In particolare, grazie ai risultati tratti da multipli studi effettuati su larga scala, sono stati sviluppati degli schemi predittivi del rischio di sviluppare insufficienza renale da mezzo di contrasto e di essere successivamente sottoposti a dialisi per quei pazienti che dovranno essere sottoposti ad interventi coronarici percutanei.

Per valutare il rischio si utilizzano dei punteggi basati sulla quantità e sul grado dei fattori di rischio presenti nel paziente (**Figura 1.**).

Fattori di rischio	Punteggio
Ipotensione	5
IABP	5
CHF	5
Età > 75anni	4
Anemia	3
Diabete	3
Volume m.d.c.	1 per 100ml
Cr > 1,5mg/dl	4
eGFR < 60ml/min/1.73m ²	2 tra 40-60
	4 tra 20-40
	6 se < 20

→

Punteggio	Rischio CIN	Rischio dialisi
≤ 5	7,50%	0,04%
6 ≤ x ≤ 10	14%	0,12%
11 ≤ x ≤ 16	26,10%	1,09%
≥ 16	57,30%	12,60%

Figura 1. Schema di previsione del rischio per lo sviluppo di CIN e di grave insufficienza renale che necessiti di dialisi. Anemia: valori di ematocrito < 39% per gli uomini e < 36% per le donne; CHF: scompenso cardiaco congestizio con classe funzionale ⅜ e/o storia di edema polmonare; eGFR: stima del filtrato glomerulare; ipotensione: sistolica < 80mmHg con necessità di supporto inotropo o dell'uso di un contropulsatore aortico nelle 24h periprocedurali. Mehran et al⁶.

1.3 Meccanismi fisiopatologici di danno renale da mezzo di contrasto

Nonostante i numerosi studi effettuati fino ad oggi, la fisiopatologia della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) non risulta ancora completamente chiarita⁷.

Esistono varie ipotesi fisiopatologiche, non potendo escludere una patogenesi mista in cui diversi meccanismi contribuiscono in maniera combinata al determinismo del danno renale.

Le ipotesi più accreditate sono: effetto tossico diretto del mezzo di contrasto sull' epitelio tubulare renale, il danno ischemico e l'ipossia tissutale⁸ secondari agli effetti emodinamici del mezzo di contrasto sul microcircolo renale (**Figura 2.**) ed infine l'aumentata produzione di radicali liberi con secondaria perossidazione lipidica delle membrane cellulari.

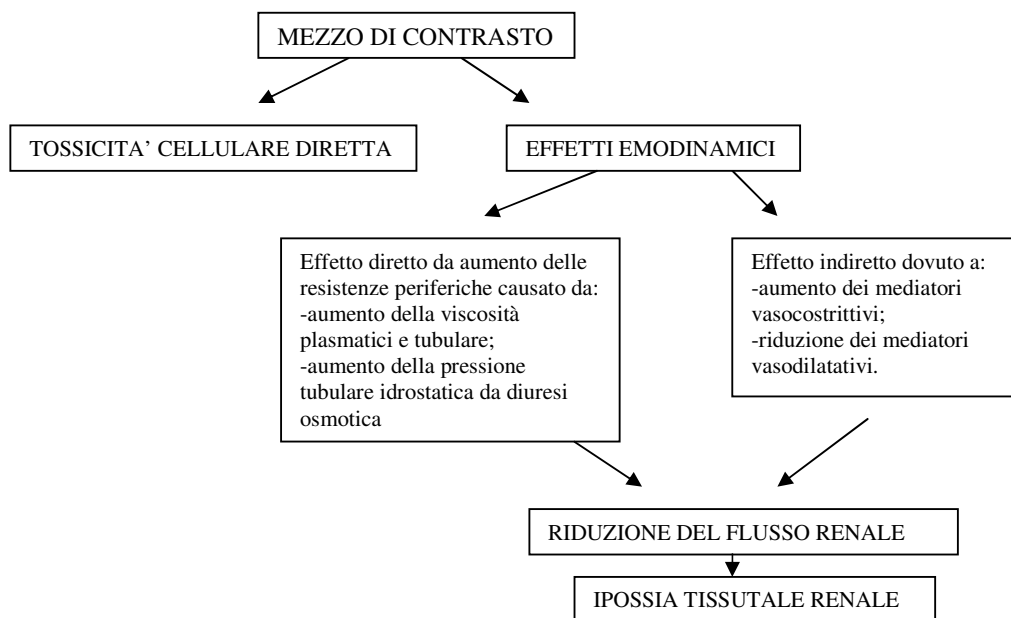


Figura 2. Principali meccanismi fisiopatologici della nefropatia da mezzo di contrasto.

1.3.1 Il danno cellulare diretto

L'effetto tossico diretto del mezzo di contrasto sulle cellule tubulari renali è stato documentato sia da alterazioni cellulari morfologiche che funzionali, di cui queste ultime, sembrano interessare in particolar modo l'attività mitocondriale ed il trasporto di membrana cellulare.

Studi^{9,10} eseguiti in vivo e in vitro sull'animale hanno evidenziato che il mezzo di contrasto ipo e iper-osmolare provocava apoptosi cellulare associata da alterazioni del citoplasma, delle membrane cellulari e dei lisosomi delle cellule tubulari del rene.

Una serie di studi eseguiti su colture di cellule tubulari di coniglio avevano evidenziato che sia il mezzo di contrasto iperosmolare diatrizoato¹¹, che quello ipo-osmolare (ioxaglato e iopamidolo)¹² provocavano un peggioramento dell'attività respiratoria mitocondriale associato a riduzione del contenuto di ATP, di potassio e di calcio intracellulare. Queste alterazioni sono state inizialmente attribuite all'effetto dell'iperosmolarità e dell'ipertonicità del mezzo di contrasto sulla base dell'osservazione che la soluzione salina ipertonica ed il mannitolo iperosmolare erano in grado di produrre un danno cellulare diretto caratterizzato dalla frammentazione del DNA cellulare¹³.

1.3.2 Il danno ischemico

Prima di entrare nel merito della patogenesi del danno ischemico da nefropatia da mezzo di contrasto è opportuno fare riferimento ad alcuni cenni di fisiopatologia renale.

Nel rene, che riceve il 25% della portata cardiaca, il flusso ematico è distribuito per l'80% nella porzione corticale e per il rimanente 20% nella midollare.

La riduzione del flusso nella regione midollare, dove è presente il sistema vasa recta/ansa di Henle, rende possibile il mantenimento di un adeguato gradiente

di concentrazione di sodio tra tubulo e interstizio renale, che a sua volta permette, attraverso il riassorbimento di acqua libera, il meccanismo di concentrazione urinaria per moltiplicazione contro corrente.

Nella porzione midollare del rene la tensione di ossigeno è molto ridotta rispetto alla corticale renale (20-30 mmHg rispetto a 50-60mmHg) ed è spiegata sia dal minor apporto, dovuto alla riduzione del flusso ematico, sia dall'elevato consumo di ossigeno necessario a sostenere il trasporto tubulare attivo di sodio contro gradiente di concentrazione.

Nel rene normale il corretto bilancio tra richiesta di ossigeno e flusso ematico è regolato dall'equilibrio tra mediatori autocrini vasocostrittori (angiotensina, adenosina, ATP, endoteline, vasopressina) e vasodilatatori (prostaglandine, ossido nitrico, peptidi natriuretici).

Un punto centrale della regolazione del flusso renale ha sede nell'apparato iuxtaglomerulare che regola il cosiddetto feedback tubulo-glomerulare.

Il tenore di sodio nel tubulo distale modula le attività delle cellule della macula densa, site nel tratto di tubulo distale in stretta connessione con la parete delle arteriole afferenti-efferenti: il tenore di sodio costituisce lo stimolo, mentre il segnale è dato dal passaggio di Na attraverso la pompa Na-K-2Cl-2-ATPasi.

La risposta consiste nell'aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina che produce vasocostrizione dell'arteriola afferente ed un maggior riassorbimento tubulare prossimale di sodio.

Oltre allo stimolo sul sistema renina-angiotensina la macula densa è in grado di produrre anche altri mediatori vasocostrittivi che contribuiscono ad aumentare le resistenze intraglomerulari.

Alcuni studi sono in grado di dimostrare anche nelle cellule della macula densa la produzione di sostanze vasodilatative come NO e prostaglandine¹⁴.

Nel caso in cui si inneschi uno stimolo vasocostrittivo renale, l'intervento dei mediatori vasodilatativi impedisce che una caduta eccessiva del flusso ematico comporti uno squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno nella midollare con una riduzione della tensione di O₂ tissutale a livelli critici ed un conseguente danno cellulare.

Il corretto funzionamento di questi meccanismi di protezione renale risulta dipendente da un lato dall'efficienza degli stessi mediatori, che fungono da sistema afferente, dall'altro dall'elasticità dei vasi e dall'integrità funzionale dell'endotelio che costituisce il sistema efferente della risposta vasodilatativa.

Il danno ipossico da mezzo di contrasto è legato ad una caduta critica della tensione di O₂ a livello della midollare renale dovuta ad una vasocostrizione dipendente sia dall'azione dei mediatori vasoattivi, che dall'aumento diretto delle resistenze vascolari. Sono state proposte due teorie per spiegare il meccanismo attraverso il quale l'esposizione al mezzo di contrasto determini una situazione ipossico-ischemica a livello della midollare esterna (**Figura 3.**).

Nella prima si ipotizza che il mezzo di contrasto determini una vasocostrizione a livello renale con una contemporanea aumentata attività intrarenale di svariati mediatori (adenosina, vasopressina, angiotensina II, dopamina-I ed endotelina) e una riduzione dell'attività dei vasodilatatori renali (ossido nitrico e prostaglandine). La seconda teoria sostiene che la riduzione del flusso renale sia indiretta e dovuta ad un'aumentata aggregazione eritrocitaria stimolata dall'introduzione del mezzo di contrasto.

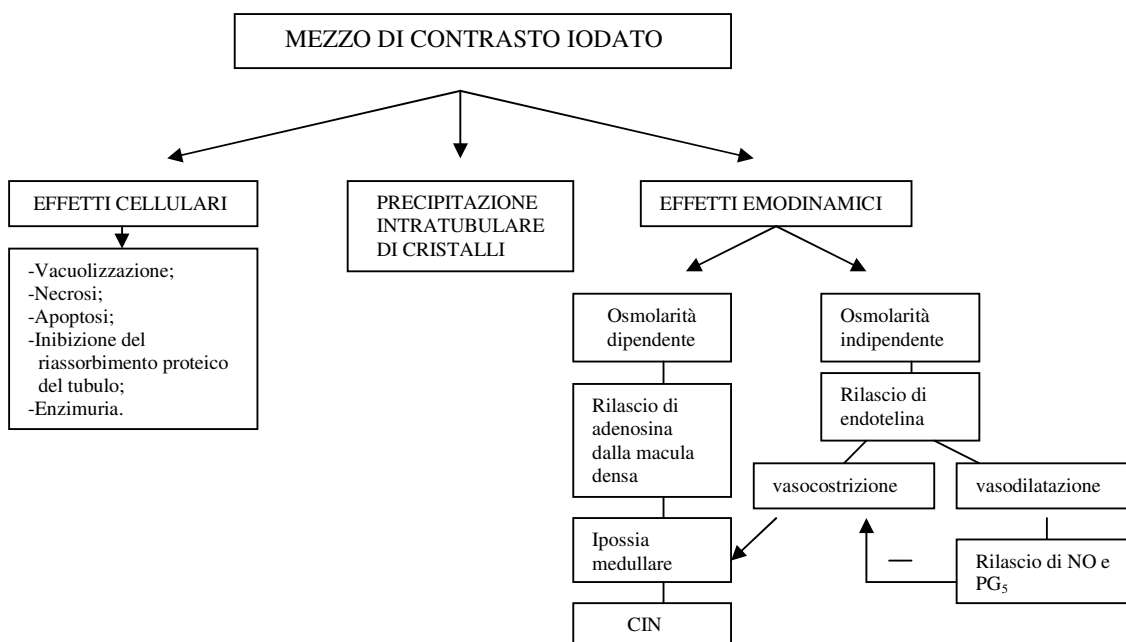


Figura 3. Meccanismi fisiopatologici che intervengono nello sviluppo della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). PG₅= Prostaglandina 5; NO= Ossido nitrico.

In alcuni soggetti, la presenza di determinate caratteristiche cliniche determina un maggior rischio di sviluppare insufficienza renale da mezzo di contrasto. Tra queste ricordiamo il diabete, una pregressa insufficienza renale, età avanzata, scompenso cardiaco, malattie cardiovascolari, ipovolemia e anemia, condizioni accomunate dalla presenza di disfunzione endoteliale e/o di una ridotta elasticità vascolare che condizionano una minore capacità vasodilatativa ed, in ultima analisi, una ridotta riserva funzionale renale^{15,16}.

1.4 Presentazione clinica

Il decorso clinico della nefropatia da mezzo di contrasto è caratterizzato da un aumento della creatinina sierica entro le 24h successive all'esposizione al mezzo di contrasto, con un picco tra il secondo e il terzo giorno.

Di solito la creatininemia ritorna ai valori basali in circa 7-10 giorni.

Sebbene i segni clinici della nefropatia da mezzo di contrasto non siano evidenziabili clinicamente nell'immediato, a causa del decorso subclinico della patologia e dell'alta frequenza di recupero della funzionalità renale, in alcuni studi sono stati riportati vari gradi di insufficienza renale residua.

In particolare, in circa il 30% dei pazienti sviluppanti CIN è stato evidenziato un vario grado di insufficienza renale residua, mentre nel 7% dei casi è stato necessario effettuare una dialisi temporanea o si è avuta un'evoluzione fino all'insufficienza renale terminale¹⁷. In alcuni casi inoltre le conseguenze cliniche sono arrivate a portare il paziente al decesso.

Nei pazienti che hanno sviluppato CIN dopo procedura coronarografica percutanea è stata osservata un'aumentata incidenza di complicanze intra-ospedaliere non cardiache, come formazione di ematomi, pseudoaneurismi, stroke, coma, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, embolia polmonare ed emorragie gastrointestinali. In questi pazienti si è inoltre reso evidente un rischio di sviluppare complicanze cardiache intra-ospedaliere maggiore di 15

volte rispetto a quelli che non hanno sviluppato nefropatia da mezzo di contrasto.

Altro fattore importante da tenere in considerazione è un rischio aumentato di 6 volte di sviluppare un infarto del miocardio e di 11 volte di andare incontro ad una riuclusione coronarica.

Nei pazienti con CIN in cui è stato necessario effettuare dialisi, si è reso evidente che quest'ultima ha determinato lo sviluppo di un maggior numero di complicanze rispetto ai pazienti non sottoposti a tale trattamento, tra le quali infarto miocardico senza sopraslivellamento ST (46% vs 15%), edema polmonare (65% vs 3%) e sanguinamenti gastro-intestinali (16% vs 1%); inoltre in questi pazienti sono stati evidenziati ricoveri più prolungati ed un aumentato tempo di degenza in unità di terapia intensiva^{3,18}.

I pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea primaria sono soggetti particolarmente a rischio, infatti all'interno di questi pazienti, tra quelli appartenenti al gruppo che ha sviluppato nefropatia da mezzo di contrasto, sono state evidenziate un'aumentata incidenza di complicanze gravi, quali edema polmonare acuto, insufficienza respiratoria, shock cardiogeno ed un'aumentata mortalità (30% vs 0,6%) rispetto a quei pazienti che non hanno sviluppato CIN¹⁹.

1.5 Misure profilattiche adottate

1.5.1 Idratazione

L'idratazione rimane senza dubbio il presidio base per prevenire lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto e consiste in un'espansione del volume plasmatico con concomitante soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, down regolazione del feedback tubulo-glomerulare e

diluzione del mezzo di contrasto, con conseguente prevenzione della vasocostrizione renale e riduzione dell'ostruzione tubulare²⁰.

Sono stati effettuati molti trials riguardanti il tipo, la quantità e la durata di una corretta

metodica di idratazione, ma la maggior parte di questi aspetti rimangono tuttora controversi (**Figura 4.**).

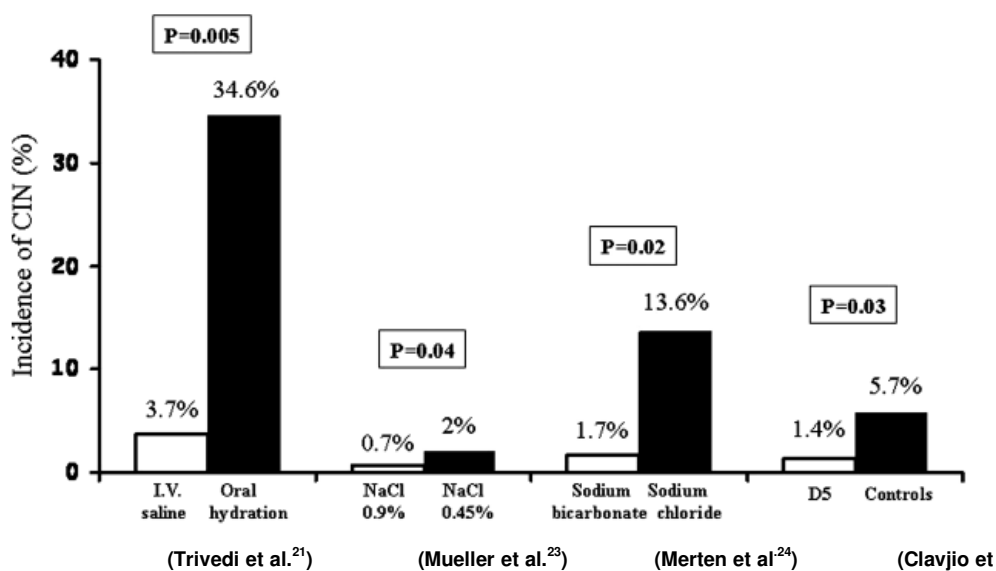


Figura 4. Studi che mettono a confronto differenti protocolli di idratazione per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto. Nello studio Trivedi et al.²¹, Muller et al.²³, e Clavjio et al.²⁵ la nefropatia da mezzo di contrasto è definita come un aumento di 0,5mg/dL o più della creatinina sierica nelle 48h successive a somministrazione di mezzo di contrasto. Nello studio Merten et al.²⁴ invece è definita come un aumento della creatinina sierica del 25% o più, rispetto al valore basale.

Trivedi et al.²¹ ha concluso che la semplice idratazione orale sembra essere meno efficace rispetto a quella per via venosa nel prevenire lo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto.

Solomon et al.²² ha dimostrato che l'infusione intravenosa di soluzione salina 0,45% (1ml/kg/ora) iniziata 4-6h prima della somministrazione di mezzo di contrasto e continuata per 24h dopo la procedura, riduce il rischio di sviluppare CIN in pazienti con insufficienza renale lieve/moderata sottoposti ad angiografia coronarica.

Studi recenti hanno inoltre reso evidente la superiorità dell'idratazione effettuata con soluzione salina isotonica rispetto a quella effettuata con emitonica, grazie alla maggiore capacità della prima di espandere il volume intravascolare²³.

Un'importante ruolo nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto riguarda l'idratazione con soluzioni alcaline, riguardo alla quale sono stati effettuati numerosi studi che hanno mostrato risultati contrastanti.

Merten et al.²⁴, in un RCT del 2004, ha dimostrato che l'idratazione con bicarbonato di sodio (154mEq/L di bicarbonato di sodio in destrosio ed acqua ad una dose di 3ml/kg/h per un'ora prima della procedura e di 1ml/kg/h durante e per 6h dopo procedura) è più efficace dell'idratazione con fisiologica, determinando un'alcalinizzazione dei tubuli renali e minimizzando in questo modo il danno tubulare dovuto alla formazione di radicali liberi.

Nello studio RENO (Majoral et al.²⁵) del 2007 è stato dimostrato che una rapida idratazione endovenosa di bicarbonato di sodio associato ad N-Acetilcisteina (bolo intravenoso alla velocità di 5ml/kg/ora di soluzione alcalina con 154mEq di bicarbonato di sodio in soluzione glucosata al 5% e acqua con aggiunta di 2400mg di N-Acetilcisteina nella stessa soluzione, per un'ora prima della somministrazione di mezzo di contrasto, seguita da infusione della stessa soluzione senza N-Acetilcisteina, alla velocità di 1,5ml/kg/ora nelle 12 ore successive alla procedura con aggiunta di 2 dosi da 600mg di N-Acetilcisteina date oralmente nella giornata successiva) prima dell'esposizione al mezzo di contrasto, in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo in emergenza, è efficace e sicuro nella prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Nello studio REMEDIAL (Briguori et al.²⁶) del 2007 è stata verificata la superiorità di una terapia di espansione volêmica a base di bicarbonato di sodio (154mEq/L di bicarbonato di sodio in destrosio ed acqua ad una dose di 3ml/kg/h per un'ora prima della procedura e di 1ml/kg/h durante e per 6h dopo procedura) associato ad N-Acetilcisteina (1200mg due volte al giorno, nella giornata prima della procedura e nella giornata della procedura), rispetto alla semplice idratazione con soluzione salina (1ml/kg/ora per le 12 ore precedenti

la procedura e 1ml/kg/ora per le 12 ore successive, con una riduzione a 0,5ml/kg/ora nella stessa modalità di somministrazione, per i pazienti con una funzione sistolica globale inferiore al 40%) associata ad N-Acetilcisteina con o senza aggiunta di acido ascorbico nella prevenzione della CIN in pazienti a medio ed alto rischio.

Hogan et al.²⁷ in una metanalisi del 2008, ha concluso che sarebbe utile effettuare un adeguato studio randomizzato per definire la strategia di idratazione ottimale in pazienti ad alto rischio di CIN che devono essere sottoposti ad infusione di mezzo di contrasto, in quanto, essendo di fronte ad una situazione di eterogeneità negli studi esaminati, pur avendo dimostrato la superiorità dell'idratazione con bicarbonato di sodio rispetto alla semplice idratazione con soluzione salina, ci si trova di fronte ad un publication bias.

In uno studio della Mayo Clinic del 2008 (From et al.²⁸) è stato riscontrato che l'idratazione intravenosa a base di bicarbonato di sodio con modalità e dosi di somministrazione in accordo con lo studio Merten et al.²⁴, è associata ad un aumento dell'incidenza dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto, di conseguenza, sarebbe necessario valutare in ulteriori studi l'uso di questo presidio prima che venga utilizzato nella pratica clinica.

In uno studio randomizzato JAMA del 2008 (Somjot et al.²⁹) non è stata evidenziata una superiorità dell'idratazione con bicarbonato di sodio rispetto a quella con soluzione salina semplice (entrambe somministrate alla velocità di 3ml/kg/ora per un'ora prima della procedura e alla velocità di 1,5ml/kg/ora durante la procedura e per le 4 ore successive) per la prevenzione dell'insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto in pazienti con patologia renale da moderata a severa che devono essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica.

Clavijo et al.³⁰ hanno infine riportato in un'analisi retrospettiva i benefici di una rapida infusione di destrosio al 5% (1L somministrato attraverso l'arteria femorale a bolo, circa 5 minuti prima della procedura angiografica) per via intra-arteriosa, in pazienti con una clearance della creatinina ≤ 60 ml/min.

Sebbene stia emergendo il concetto che l'espansione di volume sia un presidio apparentemente valido nella prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto, l'impatto prognostico dell'idratazione è ancora controverso e non disponiamo di informazioni definitive sulle modalità più appropriate di somministrazione e sul vantaggio che potrebbe avere questa strategia terapeutica in pazienti che hanno sviluppato insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto, con associate complicanze cardiovascolari ad alto rischio di mortalità; mancano inoltre degli studi che indaghino riguardo il ruolo dell'idratazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza renale.

1.5.2 Strategie di prevenzione farmacologica

Sono stati tentati diversi tipi di approcci farmacologici con l'intento di ridurre il rischio di sviluppare insufficienza renale da mezzo di contrasto in pazienti con pre-esistente riduzione della funzionalità renale, ottenendo diversi tipi di risultati³¹ (**Figura 5**).

Fatta eccezione per l'idratazione e gli agenti antiossidanti, pochi tra questi presidi farmacologici hanno in realtà dimostrato un chiaro e consistente beneficio.

Figura 5. Strategie farmacologiche valutate per la riduzione del rischio di CIN.

Risultati positivi

Idratazione
Teofillina/Aminofillina
N-acetilcisteina
Acido ascorbico
Statine
Prostaglandina E₁
Trimezatidina

Risultati neutri (effetti inconsistenti)

Fenoldopam
Dopamina
Calcio antagonisti
Amlodipina
Felodipina
Nifedipina
Nitrendipina
Peptide natriuretico atriale
L-arginina

Risultati negativi

Furosemide
Mannitolo
Antagonisti del recettore dell'endotelina

1. Antagonisti dei recettori dell'endotelina: E' stato studiato un possibile ruolo dell'endotelina per quanto riguarda la vasocostrizione renale che si verifica in alcuni pazienti dopo somministrazione di mezzo di contrasto in corso di interventi di angiografia coronarica e sulla base di questo è stato valutato il

ruolo di un antagonista non selettivo del recettore dell'endotelina in uno studio randomizzato, multicentrico, doppio cieco³².

Si è visto che un'alta percentuale dei pazienti che hanno ricevuto terapia attiva hanno sviluppato CIN rispetto al gruppo randomizzato per il placebo (29% vs 56%) e questo risultato potrebbe essere in parte spiegato dal fatto che lo studio ha valutato l'azione di un antagonista non selettivo del recettore dell'endotelina, che agisce sia sui recettori A che sui B e l'inibizione del recettore B determina vasocostrizione.

Non c'è comunque ad oggi evidenza che il blocco farmacologico selettivo del recettore A dell'endotelina, possa avere un ruolo protettivo sullo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto.

2. Peptide natriuretico atriale: dopo l'esecuzione di uno studio randomizzato su larga scala, prospettico a doppio cieco con controlli e placebo, non è stato osservato alcun beneficio sulla somministrazione di questo presidio farmacologico nella prevenzione della CIN³³.

3. Calcio antagonisti: Il ruolo dei calcio antagonisti nella prevenzione dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto potrebbe essere dovuto al loro effetto ipotensivizzante secondario a vasodilatazione, che andrebbe a bilanciare la concomitante riduzione della pressione di perfusione renale dovuta al blocco dei canali del calcio, effetto di questi farmaci.

Studi effettuati sui topi hanno dimostrato che Verapamil, Amlodipina e Diltiazem hanno diminuito la vasocostrizione renale in risposta al mezzo di contrasto e sono stati così in grado di evitare lo sviluppo di CIN.

Uno studio randomizzato su 35 pazienti ha dimostrato che la Nitrendipina (20mg/die per 3 giorni) ha un ruolo nel prevenire la riduzione del filtrato glomerulare³⁴, in contrasto con ciò altri studi con Nitrendipina, Felodipina e Amlodipina non hanno confermato gli effetti benefici dei calcio antagonisti nel prevenire la CIN.

E' da segnalare il fatto che l'effetto dei calcio antagonisti non è stato ancora studiato abbastanza a lungo da portare a risultati definitivi, in ogni caso, nelle attuali linee guida per la prevenzione dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto l'uso dei calcio antagonisti non è contemplato.

4. Prostaglandine: La prostaglandina E_1 è stata considerata in passato una promessa per la strategia farmacologica volta alla prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Recentemente inoltre, uno studio pilota non randomizzato con placebo e controlli, ha dimostrato che la somministrazione di Iloprost, un analogo della prostaciclina (PGI_2), ad una dose di 1ng/kg/min in pazienti con insufficienza renale cronica, che devono essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica, è sicuro e sembra effettivamente avere un ruolo protettivo sullo sviluppo di CIN³⁵.

Studi ulteriori sarebbero necessari per confermare la validità di questo presidio farmacologico nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto.

5. Antagonisti dell'Adenosina: La somministrazione di mezzo di contrasto stimola a livello renale la secrezione di Adenosina, che agendo a livello del proprio recettore determina un'importante vasocostrizione in particolar modo a livello delle arteriole efferenti risultando in una riduzione generalizzata del flusso sanguigno a livello renale.

Sulla base di questo principio molti studi hanno investigato sul ruolo dell'Aminofillina e della Teofillina come potenziali farmaci riducenti il rischio di sviluppare CIN, essendo essi antagonisti dell'Adenosina.

In realtà però questi studi hanno il limite di essere stati svolti su gruppi ristretti di pazienti con variazioni importanti sul dosaggio dei farmaci e sui tempi di somministrazione, per cui nonostante una metanalisi su 7 trials, che includevano 480 pazienti, abbia dimostrato l'efficacia della Teofillina sulla prevenzione dello sviluppo di CIN³⁶, sarebbe necessario effettuare ulteriori studi

per determinare con certezza l'efficacia, la sicurezza e gli effettivi aspetti benefici di questo farmaco.

6. Dopamina: Anche se giustificato a livello teorico, il ruolo della Dopamina per la prevenzione dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto si è dimostrato irrilevante, se non addirittura negativo grazie ad uno studio effettuato somministrando ai pazienti basse dosi di Dopamina ($<2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) in previsione di una procedura di angiografia coronarica^{37,38}.

Questo potrebbe essere dovuto all'ipovolemia e alla tachiaritmia indotte dagli effetti diuretici e pro-aritmogenici del farmaco, che porterebbero ad una riduzione della gittata cardiaca e del volume sanguigno intra-arterioso.

7. Fenoldopam: Questo farmaco è un agonista selettivo del recettore 1 della dopamina (non stimola il recettore 2 con attività adrenergica) e ciò gli conferisce un effetto vasodilatante sistemico e renale.

In questo modo il Fenoldopam aumenta significativamente il flusso ematico renale e contemporaneamente riduce le resistenze a quel livello, non determinando alterazioni sulla quantità di filtrato glomerulare³⁹.

In seguito a diversi studi, che hanno evidenziato le proprietà benefiche del Fenoldopam sulla prevenzione dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto, ne sono stati effettuati altri, di cui in particolare uno studio randomizzato in cui il Fenoldopam è stato testato su 315 pazienti a rischio di sviluppare CIN in seguito a procedura angiografica coronarica, che ha evidenziato una prevalenza di effetti negativi sui pazienti dopo somministrazione del farmaco⁴⁰.

8. L-Arginina: In linea teorica questo farmaco dovrebbe avere un effetto protettivo sul rene, in quanto la L-Arginina è il substrato per la sintesi dell'ossido nitrico, uno dei principali vasodilatatori del nostro organismo.

Uno studio randomizzato con placebo e controlli ha però dimostrato che una singola infusione di L-Arginina (300mg/kg) immediatamente prima della

procedura coronarografica non ha ridotto lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto nei pazienti con un precedente quadro di insufficienza renale lieve-moderata⁴¹.

9. ACE-inibitori: Il ruolo di questi farmaci riguardo la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto è ancora controverso.

Studi preliminari hanno però dimostrato che un'infusione di Captopril potrebbe avere un effetto inibitorio sulle alterazioni della perfusione renale mediate dal sistema renina-angiotensina dopo la somministrazione di mezzo di contrasto e questo potrebbe avere un ruolo protettivo sullo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Una maggior evidenza dell'efficacia di questi presidi è stata dimostrata in modo particolare in pazienti diabetici⁴².

5.1.3 Uso di antiossidanti

1. N-Acetilcisteina: Questo farmaco è senza dubbio il presidio maggiormente studiato per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto e i risultati ottenuti hanno dimostrato un suo effetto vasodilatante diretto a livello dei vasi renali, che contribuisce a migliorare l'emodinamica renale⁴³.

Questa sostanza è in grado inoltre di ridurre il danno endoteliale e di eliminare i radicali liberi dell'ossigeno prevenendo in questo modo il danno tissutale ossidativo diretto che si osserva nei pazienti sottoposti ad infusione intravascolare di mezzo di contrasto.

Tepel et al.⁴⁴ hanno riportato in uno studio che la somministrazione di N-Acetilcisteina (600mg 2 volte al giorno) in associazione ad idratazione prima e dopo infusione di mezzo di contrasto ha un ruolo protettivo sullo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con pregresso quadro di insufficienza renale che devono essere sottoposti ad esame di tomografia

computerizzata con infusione di una dose costante di mezzo di contrasto (75ml).

Ciò è stato confermato da alcuni successivi studi clinici che hanno testato l'efficacia della somministrazione di N-acetilcisteina per prevenire l'insorgenza di nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con una preesistente insufficienza renale e in pazienti con una funzione renale normale⁴⁵⁻⁴⁸.

Combinando inoltre i dati di svariati studi clinici, è stata dimostrata una significativa riduzione del rischio di sviluppare nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con insufficienza renale cronica ai quali è stata somministrata N-acetilcisteina in previsione di interventi angiografici coronarici⁴⁶.

Essendo però la letteratura scientifica a riguardo estremamente eterogenea a causa dei diversi tipi e volumi di mezzo di contrasto utilizzati, delle diverse definizioni di CIN adottate, dei vari modi di selezionare i pazienti, dei diversi tipi di interventi (procedura urgente o elettiva) e della dose applicata di N-acetilcisteina (il dosaggio cumulativo varia da 1500mg a 6000mg) in combinazione all'idratazione scelta, l'effettivo beneficio della somministrazione di NAC per via orale in pazienti con insufficienza renale cronica, non può essere chiaramente confermato⁴⁷.

Recentemente, due studi randomizzati hanno dimostrato un maggior effetto protettivo dell'N-acetilcisteina riguardo lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto in pazienti in cui è stata associata ad essa anche una dose di bicarbonati (doppia terapia antiossidante) e ciò ci conferma l'effettivo ruolo dello stress ossidativo nello sviluppo della nefropatia da mezzo di contrasto^{25,26}.

2. Trimezatidina: Questo farmaco è stato inizialmente definito come un agente anti-ischemico cellulare.

Studi successivi hanno invece dimostrato il potente effetto antiossidante di questo presidio nelle ischemie da riperfusioni cardiache, renali ed epatiche.

In un recente studio randomizzato⁴⁹ è stata comparata la somministrazione di Trimezatidina, in associazione con un'idratazione salina standard, con sola

idratazione salina, in 82 pazienti con insufficienza renale cronica moderata che dovevano essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica in elezione. L'incidenza di sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto era notevolmente ridotta nei pazienti che avevano ricevuto infusione di Trimezatidina (2,5% vs 16,6%).

Il ruolo di questo farmaco nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto dovrebbe essere indagato in modo più approfondito in studi prospettici più ampi effettuati su pazienti ad alto rischio.

3. Acido ascorbico: Il ruolo dell'acido ascorbico è stato analizzato in uno studio randomizzato doppio cieco con placebo e controlli che includeva 231 pazienti, con un valore di creatinina sierica $\geq 1,2\text{mg/dL}$, che dovevano essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica⁵⁰.

L'acido ascorbico (3g al massimo 2h prima della procedura e 2g la sera e il mattino dopo la procedura) e il placebo venivano somministrati per via orale.

Il 9% dei pazienti a cui è stato somministrato acido ascorbico hanno sviluppato insufficienza renale da mezzo di contrasto, mentre nei pazienti appartenenti al gruppo placebo si è arrivati ad una percentuale del 20%.

E' stato inoltre dimostrato sugli animali, come l'acido ascorbico riduca il danno renale insorto per diverse cause, quali lo stress post-ischemico, la somministrazione di cisplatino e di amminoglicosidi.

Studi ulteriori²⁵ hanno però dimostrato che l'acido ascorbico, somministrato in associazione all'N-acetilcisteina, non sembra dare risultati migliori della semplice somministrazione di NAC, quindi sarebbe utile indagare in modo più approfondito sugli effetti dell'acido ascorbico in ulteriori studi.

1.5.4 Altri farmaci

Statine: Un particolare richiamo è di dovere sul ruolo delle statine, che sembra essere protettivo sullo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto, grazie agli

effetti benefici sulla funzione endoteliale e sullo stress ossidativo propri di questi farmaci.

Una review riguardante 1002 pazienti con insufficienza renale, che dovevano essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica, ha dimostrato che il rischio di sviluppare CIN risultava più basso in quei pazienti in cui erano state somministrate statine appena prima della procedura⁵¹.

In ogni caso attualmente, non ci sono evidenze che supportino i benefici della somministrazione delle statine prima di effettuare procedure radiologiche con uso di mezzo di contrasto, in quei pazienti in cui l'uso di questi farmaci non sia stato precedentemente indicato per altri motivi.

1.5.5 terapie sostitutive renali

1. Emodialisi: Si tratta di una strategia proposta per la prevenzione dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto sulla base di studi che hanno dimostrato la sua efficacia nel rimuovere velocemente il mezzo di contrasto dal sangue.

In realtà diversi studi hanno dimostrato che effettuare un'emodialisi immediatamente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto in pazienti con funzionalità renale diminuita non riduce significativamente lo sviluppo di CIN⁵²⁻⁵³.

L'incongruenza tra l'effettiva rimozione di mezzo di contrasto da parte dell'emodialisi e la mancanza da parte di questa di un effetto preventivo nei confronti dello sviluppo di una nefropatia da mezzo di contrasto può essere dovuta alla nefrotossicità emodialisi-correlata, dovuta all'attivazione di reazioni

infiammatorie, di processi coagulativi e al rilascio di sostanze vasoattive che posso determinare l'insorgenza di un'ipotensione acuta⁵⁴.

Durante l'emodialisi si osserva inoltre un'instabilità emodinamica dovuta allo shift osmotico di fluido dallo spazio intravascolare verso l'interstizio e il compartimento intracellulare e all'ultrafiltrazione che si verifica in corso di questa procedura terapeutica.

L'ipovolemia può indurre ipoperfusione renale, vasocostrizione e conseguente danno ischemico.

Un'altra possibile ragione del probabile fallimento dell'emodialisi come strategia preventiva della nefropatia da mezzo di contrasto è che il danno renale possa verificarsi immediatamente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, prima ancora che l'emodialisi sia iniziata.

Inoltre, nella maggior parte degli studi effettuati si è reso evidente che la rimozione di mezzo di contrasto da parte dell'emodialisi ha inizio dopo un tempo relativamente lungo, addirittura ore dopo la somministrazione intravascolare dell'agente, mentre l'ipoperfusione renale responsabile del danno, sembra essere presente fin dai primi 20 minuti dopo l'inizio dell'emodialisi.

La spiegazione della mancanza di benefici di questa strategia terapeutica sullo sviluppo della CIN può essere quindi spiegata dal troppo tempo che passa tra la somministrazione e l'eliminazione del mezzo di contrasto.

In conclusione, dopo gli studi effettuati, sembra evidente che l'emodialisi non possa essere utilizzata come terapia preventiva per lo sviluppo della nefropatia da mezzo di contrasto, presumibilmente per l'incapacità di questo presidio di agire nel periodo in cui si raggiunge la massima concentrazione plasmatica di mezzo di contrasto. Questo fattore sembra influire maggiormente sullo sviluppo di CIN rispetto al tempo di esposizione dell'organismo al mezzo di contrasto stesso.

2. Emofiltrazione: E' una semplice terapia sostitutiva renale che può essere facilmente esercitata da personale senza specifica esperienza nefrologica e che

permette un'effettiva rimozione di fluidi e soluti con un controllo del volume plasmatico e una stabilità emodinamica molto maggiore rispetto all'emodialisi.

La maggiore stabilità emodinamica rappresenta un chiaro vantaggio dell'emofiltrazione rispetto all'emodialisi, specialmente nel trattamento di pazienti con associate insufficienza renale acuta e insufficienza cardiaca.

Un recente studio randomizzato ha dimostrato che l'emofiltrazione ha un effetto protettivo sullo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto soprattutto per quanto riguarda i pazienti ad alto rischio⁵⁵. Tra i partecipanti allo studio ha sviluppato nefropatia da mezzo di contrasto il 5% dei pazienti appartenenti al gruppo dell'emofiltrazione, mentre addirittura il 50% dei pazienti appartenenti al gruppo dei controlli ($P < 0,001$). Inoltre si è visto che nei pazienti sottoposti ad emofiltrazione la mortalità intra-ospedaliera e ad un anno di distanza erano ridotte in maniera significativa rispetto al gruppo dei controlli (rispettivamente 2% vs 18% e 10% vs 30%).

Il meccanismo che determina l'effetto benefico dell'emofiltrazione sulla prevenzione dello sviluppo della nefropatia da mezzo di contrasto resta tuttora controverso; effetti positivi sembrano derivare dalla sua abilità nel rimuovere il mezzo di contrasto dalla circolazione e nel ridurre così il tempo di esposizione del rene ai suoi effetti nefrotossici.

Recentemente è stato effettuato uno studio randomizzato in cui sono stati messi a confronto due differenti protocolli di emofiltrazione in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina $< 30\text{mL/min}$) che dovevano essere sottoposti ad interventi di angiografia coronarica⁵⁶.

Un primo gruppo è stato trattato con emofiltrazione per 18h (fino a 24h) dopo la procedura, il secondo gruppo invece è stato sottoposto ad emofiltrazione per 6h prima della procedura e poi per 18h (fino a 24h) dopo la procedura.

Il 26% dei pazienti del primo gruppo ha sviluppato CIN, contro al 3% del secondo gruppo ($P < 0,0013$).

Questo studio sembra dunque dimostrare un possibile effetto positivo dell'emofiltrazione nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto e

ha inoltre dimostrato che è necessario effettuare una sessione pre-procedurale per raggiungere la piena efficacia clinica del trattamento con questo presidio.

1.5.6 tipo di mezzo di contrasto utilizzato

L'uso di un mezzo di contrasto non ionico a bassa osmolarità (600-850 mOsm/kg) è stato associato a pochi effetti avversi successivi a procedura angiografica rispetto a quei pazienti in cui si è preferito usare un mezzo di contrasto ad alta osmolarità (1500-1880 mOsm/kg).

Un' ampia metanalisi pubblicata da Barret e Carlyle, che ha raccolto dati da 31 trials⁵⁷, ha dimostrato che in pazienti con preesistenti patologie renali croniche, ai quali è stato somministrato mezzo di contrasto a bassa osmolarità per via intra-arteriosa, si è vista una significativa riduzione dell'incidenza dello sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto rispetto a quei pazienti in cui era stato utilizzato mezzo di contrasto ad alta osmolarità.

Al contrario, non sono stati evidenziati benefici nell'utilizzo di mezzo di contrasto a bassa osmolarità in quei pazienti con funzionalità renale conservata, in quelli affetti o meno da diabete e in quelli ai quali è stato somministrato mezzo di contrasto per via intra-venosa. Questi risultati sono stati confermati da uno studio prospettico effettuato su 1196 pazienti in cui è stato dimostrato un effettivo beneficio nell'uso di mezzo di contrasto a bassa osmolarità solo in quei pazienti con preesistenti alterazioni della funzionalità renale⁵⁸.

Recentemente, sono stati effettuati numerosi studi per confrontare l'uso di mezzo di contrasto iso-osmolare rispetto a quello a bassa osmolarità in pazienti ad alto rischio (**Figura 6**).

Un ridotto effetto nefrotossico, può inoltre essere ottenuto con l'uso di mezzo di contrasto non ionico iso-osmolare, come è stato recentemente dimostrato nel trial NEPHRIC⁵⁹.

Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco che ha messo a confronto l'uso di Iodixanolo (mezzo di contrasto non ionico,

iso-osmolare 290mOsm/kg) con l'uso di Iodexolo (mezzo di contrasto non ionico a bassa osmolarità). Lo studio ha incluso 129 pazienti affetti da diabete e con creatinemia ≥ 1.5 mg/dL che dovevano essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica o periferica, assegnando uno dei due mezzi di contrasto a due gruppi distinti, i cui pazienti non presentavano significative variazioni nei valori di creatinemia basale (1,49 vs 1,6 mg/dL) o del volume di mezzo di contrasto somministrato (163 vs 162 mL).

L'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto è risultata del 3% nel gruppo ricevente Iodixolo, mentre aumentava fino al 26% nel gruppo ricevente Iodexolo (P=0,002).

Questo risultato può essere spiegato dall'abbondante diuresi osmotica provocata dai mezzi di contrasto a bassa osmolarità, che aumentano il lavoro dei tubuli midollari inducendo ischemia a livello midollare renale con l'attivazione degli ormoni vasoregolatori.

Sebbene i risultati di questo studio siano incoraggianti, esistono ancora dei dubbi sulla superiorità dei mezzi di contrasto iso-osmolari rispetto a quelli a bassa osmolarità.

In primo luogo altri studi che hanno testato l'uso di Iodixolo in pazienti con preesistenti patologie renali croniche hanno dimostrato un'aumentata incidenza di sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto rispetto a quella rilevata nello studio NEPHRIC (21% nel trial RAPPID, 12% nello studio di Bocalandro et al., rispettivamente 33% e 25% con Iodixolo e altri mezzi di contrasto nel trial CONTRAST)^{40,60,61}.

In secondo luogo, in uno studio effettuato da Chalmers e Jackson⁶² è stata messa a confronto la tolleranza renale del Iodixolo rispetto a quella del Iodexolo in pazienti con preesistenti patologie renali croniche (creatinina sierica > 1,7mg/dL) che dovevano essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica.

Un rilevante numero di pazienti del gruppo ricevente Iodexolo ha sviluppato un incremento rispetto ai valori basali di creatinina sierica del 10% (un criterio utilizzato solo in questo studio) , mentre non è stata dimostrata una grossa

differenza tra i due gruppi usando come criterio per definire CIN un aumento della creatininemia maggiore del 25%.

In base a questo studio la differenza negli effetti tra i due mezzi di contrasto era minore e di più scarsa rilevanza clinica.

Figura 6. Testa a testa tra studi prospettici randomizzati che mettono a confronto mezzo di contrasto iso-osmolare e a bassa osmolarità in pazienti ad alto rischio.

Autore	Pts (n)	Low osmolality	Iso osmolality	Condition	Condition
Aspelin	129	Iohexol	Iodixanol	Coronary,CDK(SCr 1.5),100%DM	Iodinaxol>Iohexol
Chalmer	102	Iohexol	Iodixanol	Coronary,CDK(SCr 3.1),35%DM	No difference
Solomon	414	Iopamidol	Iodixanol	Coronary,CDK(SCr 1.45),35%DM	No difference
Feldkamp	221	Iopromide	Iodixanol	Coronary,(CrCl>50ml/min),40%DM	No difference
Ni	285	Iopamidol	Iodixanol	Coronary,47%CDK,19%DM	No difference
Barret	153	Iopamidol	Iodixanol	MDCT,CDK(SCr 1.6),24%DM	No difference
Jo	275	Ioxaglate	Iodixanol	Coronary,CDK(SCr 1.34),48%DM	Iodinaxol>Ioxaglate

In terzo luogo il trial CARE, un recente studio randomizzato a doppio cieco, non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i pazienti ad alto rischio, affetti o meno da diabete mellito dopo somministrazione intra-arteriosa di Iopamidolo o Iodinaxolo⁶³.

Risultati simili sono stati riscontrati in uno studio che metteva a confronto lo Iodixanolo con un altro mezzo di contrasto a bassa osmolarità, lo Iopromide, in pazienti a basso rischio⁶⁴.

In conclusione, i dati disponibili non supportano con chiara evidenza la teoria che l'uso di mezzo di contrasto iso-osmolare sia superiore nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto rispetto all'uso di mezzo di contrasto a bassa osmolarità.

CAPITOLO 2: OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono:

1. Confrontare un protocollo di idratazione “spinta” (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 2ml/kg/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l’esecuzione della procedura angiografica) rispetto al protocollo standard di idratazione (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 1ml/kg/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l’esecuzione della procedura angiografica) comunemente impiegato nella pratica clinica nel prevenire lo sviluppo di insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto iodato in pazienti ad elevato rischio che vengono sottoposti a procedure di angiografia coronarica seguite o meno da rivascolarizzazione coronarica percutanea.
2. Confrontare un protocollo basato sulla somministrazione di “carbonati” (soluzione composta da 423ml di glucosata 5% con aggiunta di 77ml di bicarbonato di sodio alla velocità di infusione di 3ml/kg/ora per l’ora prima della procedura e alla velocità di 1ml/kg/ora durante la procedura e per le sei ore successive) rispetto al protocollo di idratazione standard (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 0,5ml/kg/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l’esecuzione della procedura angiografica) utilizzato in pazienti a rischio di scompenso cardiaco, per prevenire lo sviluppo di insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto iodato in pazienti ad elevato rischio che vengono sottoposti a procedure di angiografia coronarica seguite o meno da rivascolarizzazione coronarica percutanea.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione e Disegno dello studio

Lo studio prevede il confronto di differenti strategie di idratazione in due popolazioni di pazienti affetti da insufficienza renale (definita come clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min, calcolata con il metodo Cockcroft-Gault) e pertanto a rischio di sviluppare nefropatia da contrasto, suddivisi in base al rischio di sviluppare edema polmonare acuto conseguente ad eccessivo carico di liquidi.

Sono stati pertanto inclusi nel nostro studio, a partire da Settembre 2008 un numero pari a 136 pazienti consecutivi, a rischio di sviluppare nefropatia da contrasto, sottoposti ad angiografia e/o angioplastica coronarica presso il laboratorio di Emodinamica dell' U.O. di Cardiologia Universitaria dell'azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.

Di tali pazienti, 78 sono stati identificati come pazienti a basso rischio di sviluppare edema polmonare acuto e sono stati randomizzati a ricevere un protocollo di idratazione "STANDARD" (un totale di 32 pazienti), basato sulla somministrazione di soluzione fisiologica 0,9%, alla velocità di infusione di 1ml/kg/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l'esecuzione della procedura angiografica, versus un protocollo di idratazione "HIGH-DOSE" (un totale di 46 pazienti), basato sulla somministrazione di soluzione fisiologica 0,9%, alla velocità di infusione di 2 ml/kg/ora per 12 ore prima e 12 ore dopo l'esecuzione della procedura angiografica.

I rimanenti 58 pazienti sono invece stati identificati come pazienti ad alto rischio di sviluppare edema polmonare acuto e sono stati quindi randomizzati a ricevere un protocollo di idratazione "STANDARD" (un totale di 27 pazienti), basato sulla somministrazione di soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 0,5ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive alla

procedura, versus un protocollo a base di "CARBONATI" (un totale di 31 pazienti), basato sulla somministrazione di una soluzione composta da 423ml di glucosata 5% con aggiunta di 77ml di bicarbonato di sodio alla velocità di infusione di 3ml/kg/ora per l'ora prima della procedura e alla velocità di 1ml/kg/ora durante la procedura e per le sei ore successive).

Tutti i pazienti venivano pretrattati con Acetilcisteina al dosaggio di 600ml endovena a bolo 12 ore prima della procedura, seguiti da altri 1200ml endovena a bolo, di cui 600ml subito prima della procedura angiografica e altri 600ml subito dopo l'esecuzione della procedura ed infine 600ml endovena a bolo 12 ore dopo la procedura.

Il mezzo di contrasto impiegato durante la procedura angiografica è non ionico, iso-osmolare: lo Iodixanolo.

I dati anagrafici, clinici e di laboratorio, nonché i dati relativi la tipologia di procedura eseguita e la quantità di mezzo di contrasto impiegato, sono stati estratti dal database della nostra Emodinamica, protetto da password di accesso.

I pazienti sono stati monitorizzati per valutare eventuali complicanze fino a 48 ore dall'esecuzione della procedura angiografica.

Per ciascun paziente è stata quindi misurata la Creatinina plasmatica a distanza di 24 e 48 ore dall'esecuzione della procedura angiografica.

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Primo gruppo di studio (pazienti a basso rischio di edema polmonare acuto)

Criteri di inclusione:

- Pazienti consecutivi sottoposti a procedura di angiografia coronarica seguita o meno da angioplastica, presso il Laboratorio di Emodinamica dell' U.O. di Cardiologia Universitaria dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.
- Presenza di una ridotta funzione renale con clearance della creatinina < 60 ml/min (calcolata secondo il metodo di Cockcroft-Gault) pre-esistente alla procedura angiografica.
- Frazione di eiezione superiore al 40% stimata in corso di esame ecocardiografico transtoracico.

Criteri di esclusione:

- Incapacità a fornire da parte del paziente un consenso informato scritto.
- Età del paziente inferiore ai 18 anni.
- Paziente in stato di gravidanza.
- Procedura angiografica o di angioplastica eseguita in emergenza.
- Comorbilità acuta grave (shock di qualsiasi origine, recente arresto cardiocircolatorio, trauma, etc.).
- Scompenso cardiaco avanzato.
- Frazione di eiezione inferiore al 40% all'esame ecografico transtoracico o presenza di valvulopatia mitralica o aortica severa, anche con funzione sistolica globale conservata (>40%).
- Storia di precedente intolleranza a mezzo di contrasto.

- Trapianto renale.
- Pazienti che, entro 48 ore dalla manovra, abbiano sviluppato complicanze acute periprocedurali quali dissecazione arteriosa, infarto miocardico acuto, emorragia grave, sepsi, arresto cardiaco, shock, etc.).

Secondo gruppo di studio (pazienti ad alto rischio di edema polmonare acuto)

Criteria di inclusione:

- Pazienti consecutivi sottoposti a procedura di angiografia coronarica seguita o meno da angioplastica, presso il Laboratorio di Emodinamica dell' U.O. di Cardiologia Universitaria dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.
- Presenza di una ridotta funzione renale con clearance della creatinina < 60 ml/min (calcolata secondo il metodo di Cockcroft-Gault) pre-esistente alla procedura angiografica.
- Frazione di eiezione inferiore al 40% stimata in corso di esame ecocardiografico transtoracico.
- Valvulopatia mitralica o aortica severa, evidenziabile all'ecocardiogramma transtoracico, anche in presenza di funzionalità sistolica globale conservata (>40%).

Criteria di esclusione:

- Incapacità a fornire da parte del paziente un consenso informato scritto.
- Età del paziente inferiore ai 18 anni.
- Paziente in stato di gravidanza.
- Procedura angiografica o di angioplastica eseguita in emergenza.

- Comorbilità acuta grave (shock di qualsiasi origine, recente arresto cardiocircolatorio, trauma, etc.).
- Funzione sistolica globale maggiore del 40% evidenziabile all'esame ecografico transtoracico, in assenza di valvulopatia mitro-aortica severa.
- Storia di precedente intolleranza a mezzo di contrasto.
- Trapianto renale.
- Pazienti che, entro 48 ore dalla manovra, abbiano sviluppato complicanze acute periprocedurali quali dissecazione arteriosa, infarto miocardico acuto, emorragia grave, sepsi, arresto cardiaco, shock, etc.).

FORMULA DI COCKROFT PER IL CALCOLO DELLA CLEARANCE DELLA CREATININA:

Clearance della creatinina (uomo) : $[(140 - \text{età}) * \text{peso}] / (\text{cr.plasmatica} * 72)$

Clearance della creatinina (donna) : $[(140 - \text{età}) * (\text{peso} * 0,85)] / (\text{cr.plasmatica} * 72)$

3.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software statistico SPSS 15.0. Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard, mentre le variabili categoriche come percentuali.

L'analisi della varianza ed il test del chi-square sono stati usati per le variabili continue e categoriche, rispettivamente. Un valore della $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

3.4 Analisi dei costi

Gli esami ematochimici previsti fanno riferimento alla normale routine operativa dell'Unità Operativa di Cardiologia (SCDU) nel caso di pazienti a rischio di nefropatia da mezzo di contrasto sottoposti a procedure di angiografia coronarica, seguita o meno da angioplastica.

Alla luce di questo non si verificheranno aggravamenti dei costi gestionali né in termini di supplementi di indagine, né in termini di giornate di degenza previste per il paziente.

CAPITOLO 4: RISULTATI DELLO STUDIO

4.1 Definizione delle popolazioni in studio e protocolli applicati

Da settembre 2008 abbiamo identificato un numero totale di 136 pazienti consecutivi, a rischio di sviluppare insufficienza renale da mezzo di contrasto (clearance della creatinina, calcolata con il metodo di Cockcroft-Gault, inferiore a 60ml/min), sottoposti ad angiografia e/o angioplastica coronarica presso il laboratorio di Emodinamica dell' U.O. di Cardiologia Universitaria dell'azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.

Tali pazienti sono stati suddivisi, in base alle caratteristiche cliniche e all'esame ecocardiografico, in pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco (un numero totale di 58) e a basso rischio di scompenso cardiaco (un numero totale di 78).

I pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco sono stati randomizzati a ricevere un protocollo di idratazione STANDARD (27 pazienti) basato sulla somministrazione di soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 0,5ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive la procedura, versus un protocollo di idratazione a base di CARBONATI (31 pazienti), soluzione composta da 423ml di glucosata 5% con aggiunta di 77ml di bicarbonato di sodio alla velocità di infusione di 3ml/kg/ora per l'ora prima della procedura e alla velocità di 1ml/kg/ora durante la procedura e per le sei ore successive.

I pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco invece sono stati randomizzati a ricevere un protocollo di idratazione STANDARD (32 pazienti) a base di soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 1ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive la procedura, versus un protocollo di idratazione HIGH-DOSE (46 pazienti), soluzione fisiologica 0,9%, alla velocità di infusione di 2ml/kg/ora somministrata per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive la procedura.

L'indicazione all'inclusione nel trial dello studio comprendente i pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco, si è basato sul rilievo di almeno uno dei seguenti parametri, (la cui frequenza in percentuale si può osservare nella **Tabella 1.**):

- Recente episodio di edema polmonare acuto;
- Frazione di eiezione inferiore al 40% rilevata in corso di esame ecocardiografico trans-toracico;
- Riscontro di ipertensione polmonare in corso di esame ecocardiografico trans-toracico;
- Riscontro di valvulopatia aortica di grado severo in corso di esame ecocardiografico trans-toracico;
- Riscontro di valvulopatia mitralica di grado severo in corso di esame ecocardiografico trans-toracico.

Tabella 1. Parametri valutati, con relative frequenze percentuali, per l'inclusione dei pazienti nei gruppi di studio ad alto rischio di scompenso cardiaco.

INDICAZIONE ALL'INCLUSIONE NEL TRIAL DELLO STUDIO			
Parametri (%)	Protocollo STANDARD	Protocollo CARBONATI	p-value
EPA	11,1%	16,1%	0,25
FE< 40%	66,7%	38,7%	
S.Ao. severa	3,7%	12,9%	
I.M. severa	18,5%	29%	
IPTN polmonare	0%	3,2%	

A questo punto, per valutare le caratteristiche dei nuovi protocolli di idratazione e dimostrarne l'eventuale superiorità rispetto ai protocolli standard, abbiamo deciso di analizzare separatamente, mettendoli a confronto, i protocolli di idratazione per i pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco (STANDARD vs

CARBONATI) e successivamente i protocolli per i pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco (STANDARD vs HIGH-DOSE).

4.2 Caratteristiche cliniche e di laboratorio della popolazione ad alto rischio di scompenso cardiaco

I pazienti arruolati nello studio, appartenenti al gruppo ad alto rischio di scompenso cardiaco, oltre ad essere stati valutati in base alla presenza dei parametri citati nella **Tabella 1.**, sulla base dei quali sono stati inclusi nel trial dello studio, sono stati analizzati riguardo determinate caratteristiche cliniche e di laboratorio, al fine di ottenere una popolazione di studio il più omogenea possibile.

Le caratteristiche cliniche dei 58 pazienti appartenenti al gruppo ad alto rischio di scompenso cardiaco sono state raccolte nella **Tabella 2.**

Di alcune variabili è stata valutata la media con deviazione standard, di altre abbiamo invece la frequenza in percentuale.

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra le due popolazioni in studio, sia per quanto riguarda le caratteristiche generali dei pazienti (età, sesso, peso, altezza, circonferenza addominale), sia per quanto riguarda la frequenza in percentuale dei più importanti fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, fumo, ipercolesterolemia, diabete, familiarità per patologie cardiovascolari, pregresso episodio di infarto miocardico acuto).

L'unico di questi fattori di rischio in cui si rileva una certa differenza in percentuale tra i due gruppi è la frequenza dell'ipertensione arteriosa (STANDARD 77,8% vs CARBONATI 87,1%) che non raggiunge comunque valori statisticamente significativi ($p > 0,35$).

Importante da valutare all'interno della **Tabella 2**, è la frequenza dei fattori di rischio, relativi al paziente, correlati con lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

L'età avanzata è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di CIN e, per quanto riguarda i nostri due gruppi di studio, per il protocollo STANDARD abbiamo un'età media di 76,1 anni con una deviazione standard di 8,5, mentre per il protocollo CARBONATI abbiamo un'età media di 76,2 anni con una deviazione standard di 8 (p 0,98), valori definibili omogenei.

La frequenza del diabete mellito nei pazienti del protocollo STANDARD è del 48,1%, contro una percentuale pari al 38,7% per quanto riguarda il gruppo dei CARBONATI, che risulterebbe quindi, per quanto riguarda questo parametro, meno a rischio di sviluppare CIN, nonostante la differenza non raggiunga valori statisticamente significativi (p 0,47).

TABELLA 2. Caratteristiche cliniche della popolazione in studio (pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco).

Variabile	Protocollo STANDARD (27 pz)	Protocollo CARBONATI (31 pz)	p-value
Età (media e deviazione standard)	76,1 +/- 8,5 anni	76,2 +/- 8 anni	0,98
Sesso (%)	M 62,9%	M 64,5%	0,98
Peso (media e deviazione standard)	71,5 +/- 13,2 kg	70,1 +/- 11,3 kg	0,67
Altezza (media e deviazione standard)	164,7 +/- 8,1 cm	165,9 +/- 7,6 cm	0,57
Cm cintura addominale (media e deviazione standard)	95,1 +/- 9,8 cm	96 +/- 13,9 cm	0,80
Frequenza cardiaca (media e deviazione standard)	73,4 +/- 11,3 batt/min	76,4 +/- 8,5 batt/min	0,24
Frazione di eiezione (media e deviazione)	36,4 +/- 12,9%	38,4 +/- 11,6%	0,56

standard)			
Iperensione (%)	77,8%	87,1%	0,35
Fumo (%)	18,5%	16,1%	0,81
Ipercolesterolemia (%)	44,4%	45,2%	0,96
Diabete (%)	48,1%	38,7%	0,47
Familiarità (%)	14,8%	12,9%	1
IMA progressivo (%)	33,1%	48,4%	0,25
Precedente PCI (%)	14,8%	25,8%	0,99
Precedente CVA (%)	11,1%	16,1%	0,71
PTCA (%)	29,6%	32,3%	0,83
Volume di m.d.c	218,51 +/- 158,37	223,93 +/-121,94	0,88
TERAPIA AL RICOVERO			
ACE inibitori (%)	55,6%	51,6%	0,76
ARB (%)	14,8%	19,4%	0,65
Statine (%)	40,7%	58,1%	0,19
Nitrato (%)	51,9%	41,9%	0,45
Beta-bloccante (%)	48,1%	41,9%	0,63
ASA (%)	63%	58,1%	0,7
Plavix (%)	22,2%	16,1%	0,55
Ca antagonisti (%)	29,6%	22,6%	0,54
Diuretico (%)	55,6%	58,1%	0,85

Altro fattore di rischio significativo per lo sviluppo di nefropatia da contrasto che però non dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente, ma dal tipo di procedura effettuata, è rappresentato dal volume di mezzo di contrasto utilizzato durante la procedura.

Nel nostro studio il mezzo di contrasto utilizzato è lo Iodixanolo, non ionico, iso-osmolare.

Abbiamo deciso di utilizzare questo tipo di mezzo di contrasto in quanto studi recenti, in particolar modo è importante citare a riguardo lo studio NEPHRIC⁵⁹, hanno mostrato una minor incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto in gruppi di pazienti trattati con mezzo di contrasto iso-osmolare, lo Iodixanolo, rispetto ai pazienti trattati con mezzo di contrasto a bassa osmolarità lo Ioxolo. Come si vede dalla **Tabella 2** non sono presenti differenze rilevanti sul volume medio di mezzo di contrasto utilizzato nei due gruppi di studio, abbiamo solo un

valore medio lievemente maggiore per quanto riguarda la misurazione effettuata nel gruppo dei CARBONATI, che non assume però connotazioni di particolare significato (CARBONATI 223,93 +/- 121,94 vs STANDARD 218,51 +/-158,37 con p 0,88).

Nella **Tabella 2**, sono stati inoltre raccolti dati relativi alla terapia domiciliare dei pazienti, soffermandosi in particolar modo su farmaci quali ACE inibitori, ARB, Statine, Nitrati, Beta-bloccanti, ASA, Plavix, Ca antagonisti e diuretici.

Importante soffermarsi sui diuretici, farmaci con caratteristiche nefrotossiche che li rendono un'importante fattore di rischio per lo sviluppo di CIN, nel cui contesto non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle frequenze di assunzione tra i due gruppi di studio, con una percentuale del 55,6% nel gruppo STANDARD, contro una percentuale del 58,1% nel gruppo dei CARBONATI (p 0,85).

Altri importanti parametri valutati nella **Tabella 2** sono la frequenza di un precedente intervento coronarico percutaneo (STANDARD 14,8% vs CARBONATI 25,8% con p 0,35), precedente intervento di by-pass aorto-coronarico (STANDARD 25,9% vs CARBONATI 25,8% con p 0,99) e precedenti accidenti cardiovascolari nell'anamnesi del paziente (STANDARD 11,1% vs CARBONATI 16,1% con p 0,71).

I dati relativi agli esami di laboratorio effettuati sui pazienti appartenenti ai due gruppi di studio sono stati raccolti nella **Tabella 3**.

Anche in questo caso non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i valori misurati.

TABELLA 3. Esami di laboratorio della popolazione in studio (gruppo ad alto rischio di scompenso cardiaco).

Variabile	Protocollo STANDARD (27 pz)	Protocollo CARBONATI (31 pz)	p-value
Globuli bianchi (media e deviazione)	7,98 +/- 2,36	7,84 +/- 1,95	0,82

standard)			
Globuli rossi (media e deviazione standard)	4,29 +/- 0,61	4,36 +/- 0,65	0,70
Emoglobina (media e deviazione standard)	12,43 +/- 1,97	12,37 +/- 1,64	0,91
Piastrine (media e deviazione standard)	229,4 +/- 77,9	218,2 +/- 81,6	0,59
Fibrinogeno (media e deviazione standard)	536 +/- 183,5	564,3 +/- 171,4	0,56
Omocisteina (media e deviazione standard)	22,7 +/- 11,2	25,1 +/- 11	0,43
Glicemia (media e deviazione standard)	162,7 +/- 93	141,9 +/- 44,2	0,27
Emoglobina glicata (media e deviazione standard)	7,17 +/- 2,08	6,34 +/- 1,3	0,091
Colesterolo totale (media e deviazione standard)	148 +/- 50,3	150,9 +/- 40	0,81
Colesterolo HDL (media e deviazione standard)	38,9 +/- 11,74	37,9 +/- 9,3	0,73
Colesterolo LDL (media e deviazione standard)	85,2 +/- 42,6	89 +/- 34,5	0,71
Trigliceridi (media e deviazione standard)	121,8 +/- 42,6	120,4 +/- 50,3	0,91
Creatininuria (media e deviazione standard)	84,9 +/- 57,2	90,6 +/- 62,1	0,75

Acido urico (media e deviazione standard)	7,16 +/- 1,96	7,73 +/- 2,29	0,31
Creatinina basale (media e deviazione standard)	1,38 +/- 0,39	1,42 +/- 0,41	0,69
Clearance della creatinina (media e deviazione standard)	45,46 +/- 10,1	43,4 +/- 11,9	0,48

Da tenere in considerazione sono i valori di emoglobina dei pazienti che, se bassi, potrebbero essere indice di un'eventuale anemizzazione recente, possibile fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

Abbiamo un'emoglobina media di 12,43 g/dL con una deviazione standard di 1,97 per i pazienti appartenenti al gruppo di idratazione STANDARD, contro un valore di 12,37 g/dL con una deviazione standard di 1,64 per i pazienti appartenenti al gruppo dei CARBONATI (p 0,91).

E' importante inoltre considerare i valori di omocisteina (STANDARD 22,7+/- 11,2 vs CARBONATI 25,1+/-11 con una p 0,43) che, se elevati, potrebbero rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto.

In questo caso, abbiamo un rischio leggermente aumentato per i pazienti appartenenti al gruppo dei CARBONATI, ma senza arrivare a valori statisticamente significativi.

Da sottolineare inoltre i livelli di glicemia (come indice di probabile diabete, importante fattore di rischio per lo sviluppo di CIN) di cui abbiamo un valore medio di 162,7mg/dL con una deviazione standard di 93 per i pazienti del gruppo STANDARD e un valore medio di 141,9mg/dL con una deviazione standard di 44,2 per il gruppo CARBONATI (p 0,27).

Parametro fondamentale da valutare è la creatininemia, i cui valori basali elevati costituiscono il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

Per quanto riguarda la creatinina basale media, abbiamo misurato un valore di 1,38 mg/dL con una deviazione standard di 0,39 per i pazienti appartenenti al gruppo trattato con idratazione STANDARD, mentre nel gruppo trattato con idratazione a base di CARBONATI abbiamo una creatinina basale media di 1,42 mg/dL con una deviazione standard di 0,41 (p 0,69).

Abbiamo ulteriormente valutato il livello di funzionalità renale dei pazienti calcolando la media della clearance della creatinina nei due gruppi di studio (STANDARD 45,46ml/min con deviazione standard di 10,1 vs CARBONATI 43,4ml/min con deviazione standard di 11,9 p 0,48).

4.3 Risultati relativi allo sviluppo di nefropatia da contrasto nei pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare lo sviluppo di nefropatia da contrasto all'interno di due popolazioni, trattate con diversi tipi di idratazione (STANDARD vs CARBONATI) e di dimostrare, di conseguenza, l'eventuale superiorità di un'idratazione rispetto all'altra.

Per definire lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto, ci siamo basati sul rilievo di un incremento assoluto della creatinina sierica di almeno 0,5mg/dL (44 μ mol/L) o come aumento relativo del 25% della creatininemia rispetto ai valori basali, successivo alla somministrazione di mezzo di contrasto.

Tali segni si manifestano in genere entro 24 ore dall'utilizzo di mezzo di contrasto e l'incremento della creatininemia raggiunge un picco dopo 48-72 ore. Nella **Tabella 4** sono stati segnalati i valori medi di creatininemia basali e quelli misurati a 24 e a 48 ore dall'esecuzione della procedura angiografica.

Abbiamo inoltre calcolato l'aumento in termini assoluti della creatininemia rispetto ai valori basali e il suo aumento relativo in percentuale.

Sono infine riportate in fondo alla tabella le percentuali relative allo sviluppo di nefropatia da contrasto nei due gruppi di studio.

Tabella 4. Variazione della creatininemia dei pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco ed eventuale sviluppo di CIN.

Parametro	Protocollo STANDARD (27pz)	Protocollo CARBONATI (31pz)	p-value
Creatinina basale (media e deviazione standard)	1,38 +/- 0,39	1,42 +/- 0,41	0,69
Creatinina 24h (media e deviazione standard)	1,40 +/- 0,49	1,36 +/- 0,46	0,70
Creatinina 48h (media e deviazione standard)	1,57 +/- 0,70	1,47 +/- 0,56	0,56
Incremento assoluto creatinina (media e deviazione standard)	0,23 +/- 0,35	0,14 +/- 0,25	0,27
Incremento relativo creatinina (%)	14 +/- 16%	10 +/- 14,5%	0,29
CIN sviluppate (%)	22,2%	6,5%	0,13

Nel gruppo di studio trattato con idratazione STANDARD abbiamo una creatinina basale media di 1,38mg/dL con una deviazione standard di 0,39, mentre nel gruppo trattato con idratazione a base di CARBONATI abbiamo una creatinina basale media di 1,42mg/dL con una deviazione standard di 0,41.

I pazienti appartenenti al secondo gruppo di studio sembrerebbero quindi maggiormente a rischio di sviluppare di CIN, sebbene la differenza tra i valori sia molto lieve e non raggiunga una significatività statistica (p 0,69).

Abbiamo rilevato valori di creatininemia media misurati a 24 ore dall'esecuzione della procedura angiografica di 1,4mg/dL con una deviazione standard di 0,49

per quanto riguarda i pazienti appartenenti al gruppo di idratazione STANDARD e di 1,36mg/dL con una deviazione standard di 0,46 per quanto riguarda il gruppo dei CARBONATI (p 0,7).

I valori di creatininemia media misurati a 48 ore dall'esecuzione della procedura angiografica sono invece di 1,57mg/dL con una deviazione standard di 0,7 per il gruppo STANDARD ne di 1,47mg/dL con una deviazione standard di 0,56 per il gruppo CARBONATI (p 0,56).

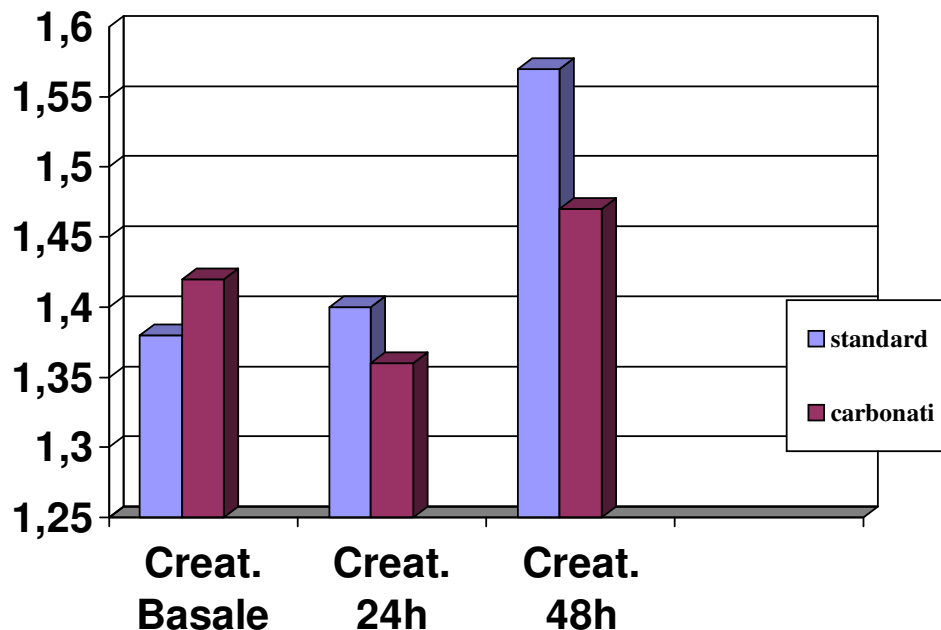


Grafico 1. Valori medi di creatininemia misurati all'ingresso, a 24h dopo la procedura e a 48h dopo la procedura.

Come si può osservare anche graficamente (**Grafico 1**) risultano valori di creatininemia basale media maggiori nei pazienti appartenenti al gruppo CARBONATI, rispetto a quelli misurati nel gruppo STANDARD.

In base a questo risultato i pazienti del gruppo CARBONATI dovrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare CIN.

In realtà, come si può vedere dai valori medi di creatininemia misurati a 24h, non solo la creatinina non è aumentata, ma è addirittura diminuita rispetto ai valori di base, mentre per il gruppo STANDARD abbiamo un incremento dei valori da 1,38mg/dL a 1,40mg/dL.

Per quanto riguarda infine le misurazioni effettuate a 48h dall'esecuzione della procedura, la creatinina media del gruppo STANDARD aumenta ancora arrivando ad un valore di 1,57mg/dL, mentre la creatinina media del gruppo CARBONATI, pur subendo anch'essa un rialzo rispetto ai valori basali e a 24h, rimane comunque al di sotto del valore medio dei carbonati con un rialzo massimo fino a 1,47 mg/dL.

Questo sembrerebbe attribuire all'idratazione a base di CARBONATI un effetto protettivo sullo sviluppo di CIN rispetto all'idratazione STANDARD.

Nella **Tabella 4** si è inoltre misurato l'incremento assoluto di creatinina rispetto ai valori basali, mostrando un incremento medio di 0,23mg/dL con una deviazione standard di 0,35 per il gruppo STANDARD, mentre un incremento medio di 0,14mg/dL con una deviazione standard di 0,25 per il gruppo dei CARBONATI (P0,27).

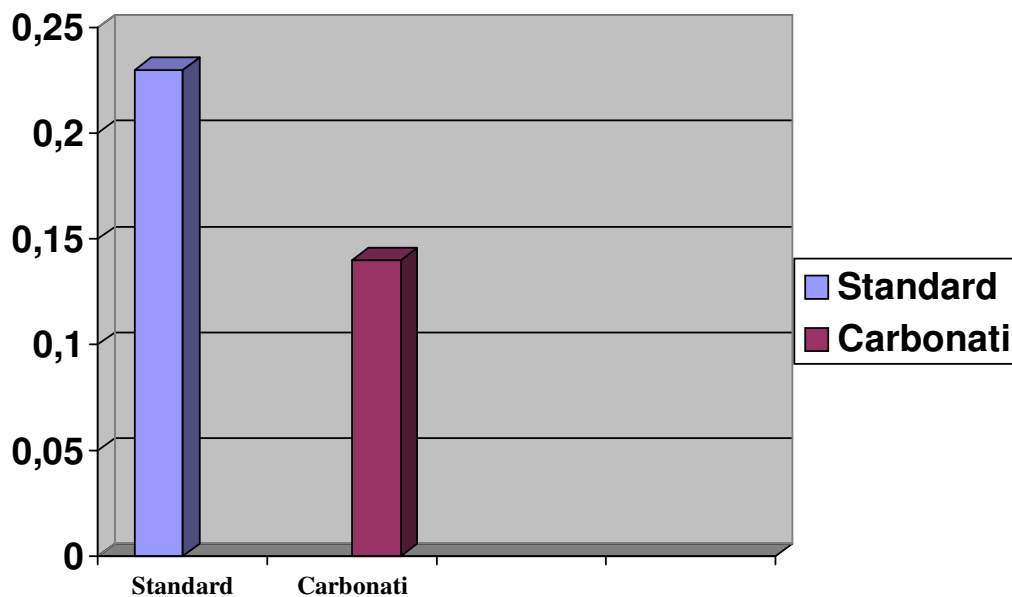


Grafico 2. Incremento assoluto di creatinina rispetto ai valori basali (mg/dL).p=0,27.

Osservando il **Grafico 2.** si può evidenziare che l'incremento assoluto della creatininemia rispetto ai valori basali, in seguito a procedura angiografica, si presenta maggiore nel gruppo STANDARD rispetto a quello osservato nel gruppo CARBONATI (0,23 +/- 0,35 vs 0,14 +/- 0,25 con p 0,27).

Anche questo risultato ci conferma il possibile ruolo protettivo dell'idratazione a base di CARBONATI rispetto all'idratazione STANDARD sullo sviluppo di insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto.

L'incremento relativo dei valori di creatinina (**Grafico 3.**) si presenta invece pari al 14%+/-16% per il gruppo STANDARD e al 10%+/-14,5% per il gruppo CARBONATI (p 0,29).

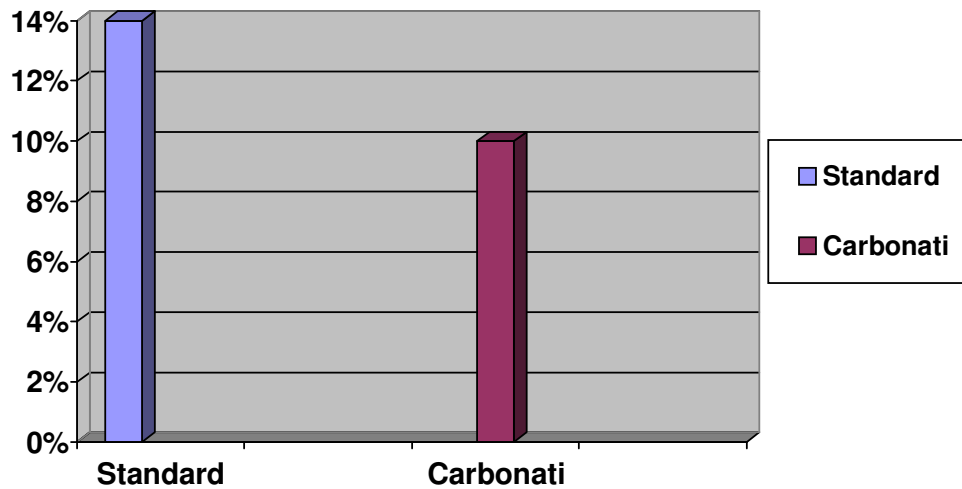


Grafico 3. Incremento assoluto di creatinina rispetto ai valori basali (mg/dL).p=0,27.

Osservando il **Grafico 3.**, abbiamo un'ulteriore conferma dei risultati già evidenziati nel **Grafico 2.**

E' evidente, infatti, che anche definendo la nefropatia da mezzo di contrasto come un aumento relativo della creatinemia misurata nelle 24/48h dopo l'esecuzione della procedura angiografica, l'incremento percentuale è maggiore nel gruppo dei pazienti trattati con idratazione STANDARD rispetto ai pazienti trattati con idratazione a base di CARBONATI.

Infine, dalla **Tabella 4** si vede che su 27 pazienti appartenenti al gruppo STANDARD, il 22,2% ha sviluppato CIN, mentre tra i 31 pazienti appartenenti al gruppo CARBONATI, il 6,5% ha sviluppato CIN (p 0,13).

Visivamente possiamo averne conferma osservando il grafico sottostante.

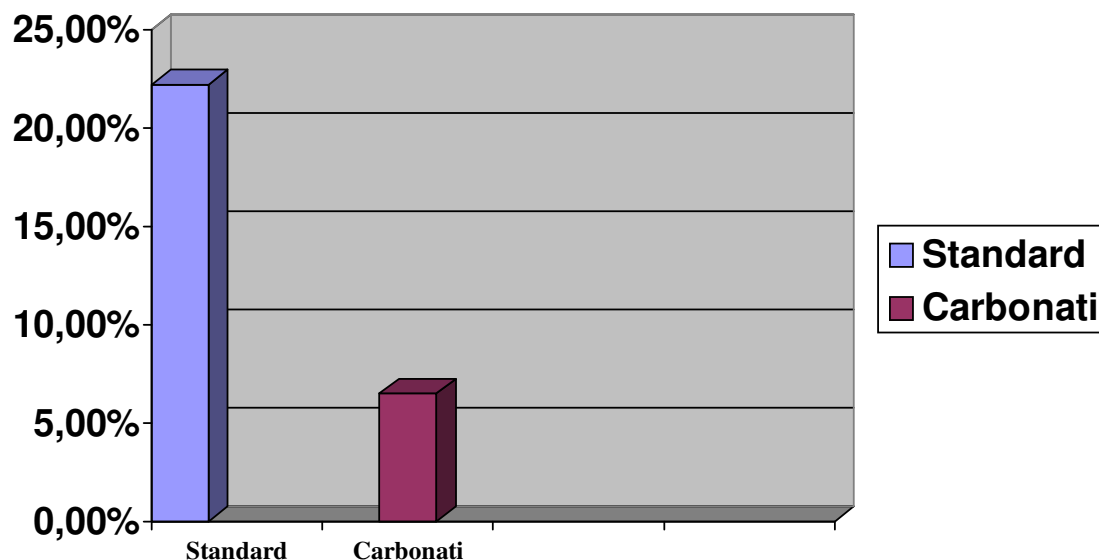


Grafico 4. Percentuale dello sviluppo di CIN nei due gruppi di studio esaminati (%).
p 0,13

4.4 Caratteristiche cliniche e di laboratorio della popolazione a basso rischio di scompenso cardiaco

Abbiamo arruolato un totale di 78 pazienti, definiti a basso rischio di scompenso cardiaco, di cui un numero pari a 32 trattati con idratazione STANDARD (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità d'infusione di 1ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive all'esecuzione della procedura angiografica) e un numero pari a 46 trattati con protocollo di idratazione HIGH-DOSE (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 2ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive all'esecuzione della procedura).

I criteri di inclusione in questo gruppo di studio a basso rischio si sono basati sull'assenza dei parametri valutati nella **Tabella 1.**, la cui presenza costituiva l'indicazione per l'inclusione del paziente in questione nel gruppo di studio ad alto rischio di scompenso cardiaco.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti analizzate in base alla frequenza in percentuale e ai valori medi riscontrati sono descritte nella **Tabella 5.**

TABELLA 5. Caratteristiche cliniche della popolazione in studio (gruppo a basso rischio di scompenso cardiaco).

Variabile	Protocollo STANDARD (32 pz)	Protocollo HIGH-DOSE (46 pz)	p-value
Età (media e deviazione standard)	75,6 +/- 7 anni	76,5 +/- 6,3 anni	0,56
Sesso (%)	M:59,4%	M:47,8%	0,31
Peso (media e deviazione standard)	71,7 +/- 10,2 kg	69,2 +/- 10,7 kg	0,29
Altezza (media e deviazione standard)	165 +/- 7 cm	163 +/- 6 cm	0,09
Cm cintura addominale (media e deviazione standard)	94,1 +/- 11,5 cm	96 +/- 11,2 cm	0,45
Frequenza cardiaca (media e deviazione standard)	72,6 +/- 15,7 batt/min	72,6 +/-14,6 batt/min	0,99
Frazione di eiezione	55.8 +/- 5.9	56.7 +/- 6.6	0,50
Iperensione (%)	84,4%	82,6%	0,84
Fumo (%)	18,8%	13%	0,49
Ipercolesterolemia (%)	65,6%	56,5	0,47
Diabete (%)	29%	22,2%	0,5
Familiarità (%)	21,9%	21,7%	0,99
IMA progressivo (%)	25%	30,4%	0,6
Precedente PCI (%)	18,8%	23,9%	0,59

Precedente CABG (%)	15,6%	4,3%	0,12
Precedente CVA (%)	15,6%	10,9%	0,54
PTCA (%)	29%	44,4%	0,17
Volume di m.d.c	199,37 +/- 112,17	211,54 +/-135,74	0,67
TERAPIA AL RICOVERO			
ACE inibitori (%)	31,3%	43,5%	0,27
ARB (%)	37,5%	26,1%	0,28
Statine (%)	71,9%	56,5%	0,17
Nitrato (%)	56,3%	77,4%	0,32
Beta-bloccante (%)	37,5%	63%	0,026
ASA (%)	68,8%	65,2%	0,74
Plavix (%)	37,5%	37%	0,96
Ca antagonisti (%)	40,6%	26,1%	0,18
Diuretico (%)	28,1%	30,4%	0,83

I valori riportati nella **Tabella 5.** non mostrano differenze rilevanti tra le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio, anche se con tali valori non si raggiunge un adeguato livello di significatività statistica.

Sembra comunque che la popolazione in studio possa essere caratterizzata da una certa omogeneità sulla base dei parametri valutati.

Importante all'interno della tabella è valutare, come è stato fatto per i gruppi di studio dei pazienti ad alto rischio, la presenza dei fattori di rischio correlati con lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

L'età media dei pazienti non mostra una differenza significativa tra i due gruppi di studio (STANDARD 75,6 anni +/- 7 contro HIGH-DOSE 76,5 anni +/- 6,3 con p 0,56).

La frequenza di diabete mellito, nei pazienti appartenenti al gruppo HIGH-DOSE (22,2%) è leggermente inferiore rispetto a quella misurati nei pazienti del gruppo STANDARD (29%) con p 0,5, che risulterebbero essere quindi maggiormente a rischio di sviluppare CIN, sulla base di questo parametro, rispetto ai pazienti trattati con idratazione HIGH-DOSE.

Altro importante fattore di rischio da valutare, dipendente dal tipo di procedura effettuata, è la dose somministrata di mezzo di contrasto.

Ci sono risultati valori con deviazione standard piuttosto elevata, ma la quantità media di mezzo di contrasto somministrato risulta essere maggiore nel gruppo HIGH-DOSE (211,54 +/- 135,34) rispetto al gruppo STANDARD (199,37 +/- 112,17), mettendo quindi il primo gruppo maggiormente a rischio di sviluppare CIN per quanto riguarda questo parametro (p 0,67).

La frequenza dell'assunzione dei diuretici, farmaci con noto potere nefrotossico, è del 28,1% per il gruppo STANDARD e del 30,4% per il gruppo HIGH-DOSE con p 0,83, non mostrando quindi una differenza rilevante dal punto di vista del rischio di sviluppare nefropatia da contrasto tra i due gruppi.

La frequenza dei fattori di rischio cardiovascolari valutati, quali ipertensione, fumo, ipercolesterolemia, familiarità per malattie cardiovascolari e pregresso episodio di infarto miocardico acuto, non mostrano differenze rilevanti in percentuale tra i due gruppi di studio contribuendo anch'essi ad aumentare l'omogeneità della popolazione.

Per quanto riguarda i dati di laboratorio dei pazienti, questi sono stati raccolti mostrandone valori medi con relativa deviazione standard nella **Tabella 6**.

TABELLA 6. Esami di laboratorio della popolazione in studio (pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco).

Variabile	Protocollo STANDARD (32 pz)	Protocollo HIGH-DOSE (46 pz)	p-value
Globuli bianchi (media e deviazione standard)	7,29 +/- 2,78	7,2 +/- 2,28	0,85
Globuli rossi (media e deviazione standard)	4,41 +/- 0,56	4,55 +/- 0,54	0,24
Emoglobina (media e deviazione standard)	12,4 +/- 1,73	12,8 +/- 1,79	0,35
Piastrine (media e deviazione standard)	208,9 +/- 65,5	221 +/- 58,7	0,4
Fibrinogeno (media e deviazione standard)	454,2 +/- 127	502,5 +/- 136,2	0,12
Omocisteina (media e deviazione standard)	21,74 +/- 9,8	23,04 +/- 11,01	0,59
Glicemia (media e deviazione standard)	139,3 +/- 69,7	121,21 +/- 42,8	0,16
Emoglobina glicata (media e deviazione standard)	6,65 +/- 1,55	6,25 +/- 1,15	0,21
Colesterolo totale (media e deviazione standard)	151,9 +/- 34,9	156,5 +/- 37,6	0,59
Colesterolo HDL (media e deviazione standard)	35,4 +/- 7,4	40,5 +/- 11,6	0,033
Colesterolo LDL (media e deviazione standard)	83 +/- 26,3	89,7 +/- 32,3	0,35
Trigliceridi (media e deviazione standard)	166,4 +/- 80,5	131,3 +/- 65,1	0,038
Creatinuria (media e deviazione standard)	93,7 +/- 61,9	104,8 +/- 66,5	0,52
Acido urico (media e deviazione standard)	6,51 +/- 1,79	6,15 +/- 1,77	0,38

Creatinina basale (media e deviazione standard)	1,35 +/- 0,42	1,26 +/- 0,36	0,32
Clearance della creatinina (media e deviazione standard)	46,4 +/- 10,8	46,7 +/- 11,1	0,82

L'emoglobina media, valutata come indice per il riscontro di un'eventuale anamizzazione recente e di conseguenza, nel caso in cui sia riscontrata, come possibile fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale da mezzo di contrasto, mostra un valore di 12,4g/dL con una deviazione standard di 1,73 per il gruppo STANDARD e un valore medio di 12,8g/dL con una deviazione standard di 1,79 per il gruppo HIGH-DOSE con p 0,35.

Dai valori riscontrati non sembra quindi esserci un rischio aumentato di sviluppare CIN per nessuno dei due gruppi esaminati secondo questo parametro.

L'omocisteinemia, se aumentata, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

I valori medi da noi misurati sono pari a 21,74 +/- 9,8 per il gruppo STANDARD e 23,04 +/- 11,01 per il gruppo HIGH-DOSE con p 0,59, mostrando quindi un rischio leggermente aumentato di sviluppare CIN per i pazienti del secondo gruppo.

La creatinina basale, come detto in precedenza è il fattore di rischio fondamentale per lo sviluppo di CIN e i valori medi riscontrati per il gruppo STANDARD sono di 1,35 mg/dL con una deviazione standard di 0,42, mentre per il gruppo HIGH-DOSE abbiamo una creatininemia basale media di 1,26 mg/dL con una deviazione standard di 0,36, p 0,32.

Ulteriore parametro di valutazione della funzionalità renale basale dei pazienti appartenenti allo studio è rappresentata dal calcolo della clearance della creatinina media dei pazienti, che risulta essere di 46,4 ml/min con una

deviazione standard di 10,8 per il gruppo STANDARD e di 46,7 ml/min con una deviazione standard di 11,1 per i pazienti appartenenti al gruppo HIGH-DOSE (p 0,82).

4.5 Risultati relativi allo sviluppo di nefropatia da contrasto nei pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco

Lo scopo del nostro studio relativo al gruppo di pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco è di valutare l'eventuale superiorità di un'idratazione "spinta" (soluzione fisiologica 0,9% (2ml/kg/ora) rispetto all'idratazione standard precedentemente utilizzata nel nostro centro (1ml/kg/ora).

L'effetto delle diverse strategie di idratazione è stato valutato calcolando la creatinina basale media dei pazienti e le creatinine medie misurate a 24h ore a 48 ore dall'esecuzione della procedura angiografica.

Abbiamo calcolato inoltre, come per il gruppo di studio ad alto rischio di scompenso cardiaco, l'incremento assoluto della creatinina e l'incremento relativo della stessa, come mostra la **Tabella 6**.

E' stata infine calcolata la percentuale dello sviluppo di CIN nei due protocolli di idratazione.

Tabella 6. Variazione della creatininemia dei pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco ed eventuale sviluppo di CIN.

Parametro	Protocollo STANDARD (32pz)	Protocollo HIGH-DOSE (46pz)	p-value
Creatinina basale (media e	1,35 +/- 0,42	1,26 +/- 0,36	0,32

deviazione standard)			
Creatinina a 24h (media e deviazione standard)	1,25 +/- 0,35	1,21 +/- 0,34	0,56
Creatinina a 48h (media e deviazione standard)	1,33 +/- 0,44	1,26 +/- 0,43	0,46
Incremento assoluto creatinina (media e deviazione standard)	0,1 +/- 0,25	0,08 +/- 0,14	0,53
Incremento relativo creatinina (%)	7 +/- 16%	6 +/- 9%	0,67
CIN sviluppate	6,3%	4,3%	1

Per quanto riguarda i valori di creatininemia misurati nelle 24 e nelle 48 ore dopo la procedura rispetto ai valori di creatinemia basali del paziente, vediamo che il gruppo trattato con idratazione STANDARD parte da valori di creatinina media più alti rispetto a quelli misurati nel gruppo trattato con idratazione HIGH-DOSE (1,35 +/- 0,42 vs 1,26 +/- 0,36 con p 0,32) e risultano quindi maggiormente a rischio, sulla base di questo parametro, per lo sviluppo di nefropatia da contrasto.

Come si può osservare anche sul **Grafico 5**, a 24h dalla procedura abbiamo una riduzione dei valori medi di creatininemia che si può osservare in entrambi i gruppi con una creatinina media per il gruppo STANDARD di 1,25 con una deviazione standard di 0,35 ed una creatinina media per il gruppo HIGH-DOSE di 1,21 con una deviazione standard di 0,34 (p 0,56).

Questo ci dimostra che nelle 24 ore successive all'esposizione al mezzo di contrasto le strategie di idratazione non sembrano mostrare differenze significative nella prevenzione della CIN.

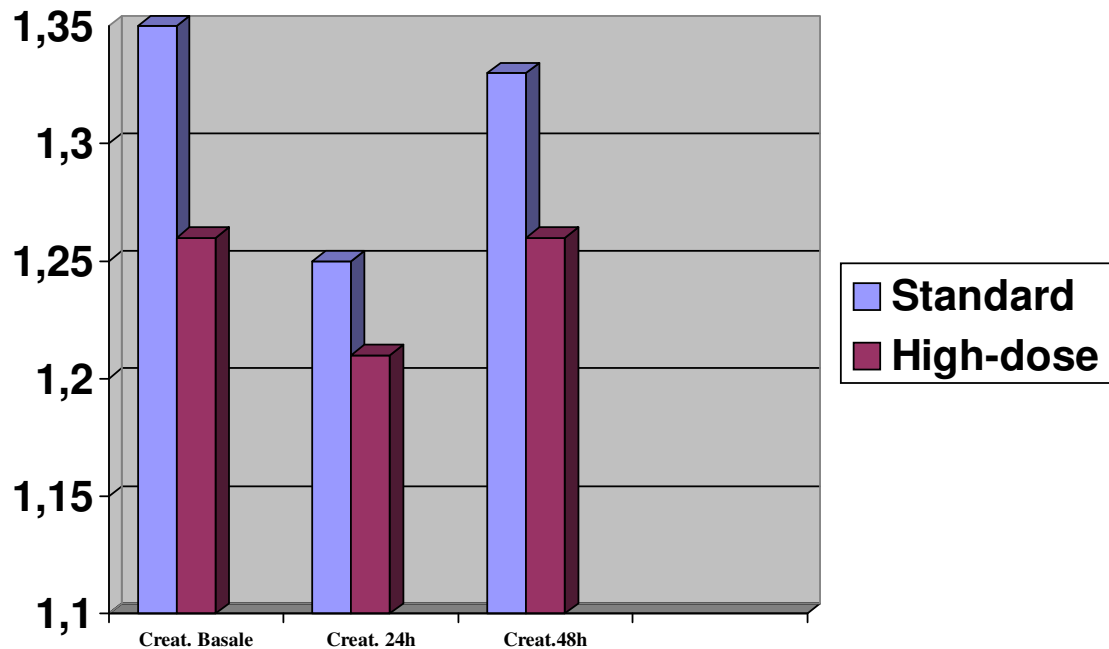


Grafico 5. Valori medi di creatininemia misurati all'ingresso, a 24h dopo la procedura e a 48h dopo la procedura.

Questo risultato è confermato anche dalle misurazioni effettuate a 48 ore dalla procedura, dove si può osservare una ristabilizzazione dei valori di creatinina media sui valori medi di base dai quali partivano i pazienti di entrambi i gruppi (STANDARD 1,33 +/- 0,44 vs HIGH-DOSE 1,26 +/- 0,43 con p 0,46).

Per quanto riguarda l'incremento assoluto della creatininemia calcolato nella **Tabella 6.** non ci sono variazioni significative per entrambi i gruppi (STANDARD 0,1 con una deviazione standard di 0,25 vs HIGH-DOSE 0,08 con una deviazione standard di 0,14, p 0,53) pur risultando l'incremento assoluto della creatinina nel gruppo trattato con idratazione HIGH-DOSE leggermente inferiore rispetto a quello misurato nel gruppo trattato con idratazione STANDARD.

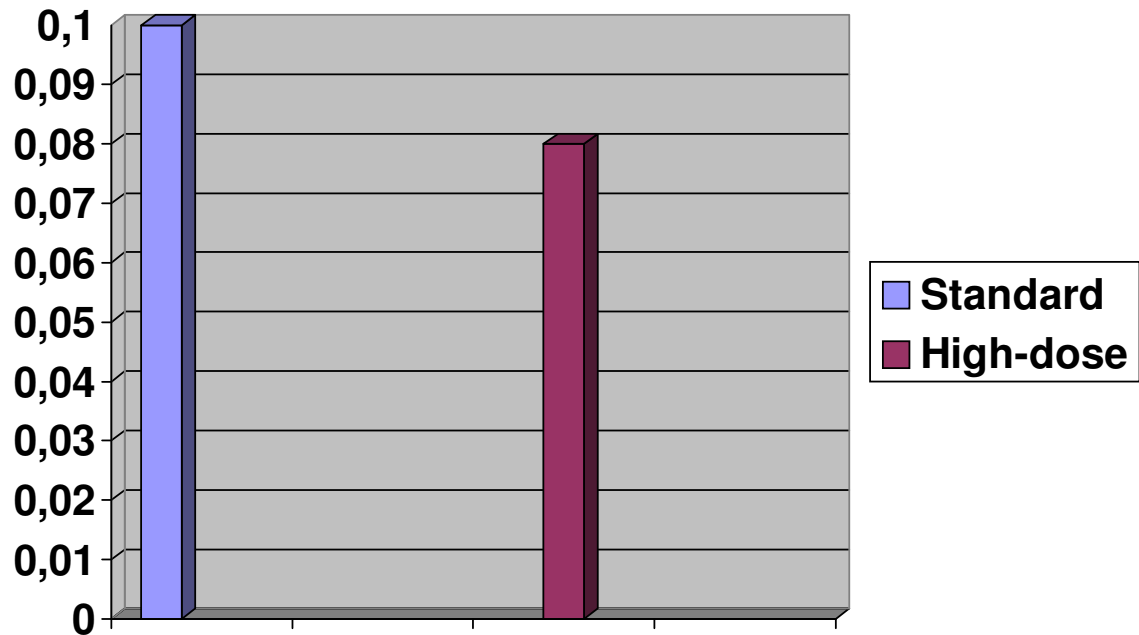


Grafico 6. Incremento assoluto di creatinina rispetto ai valori basali (mg/dL). $p=0,53$.

La differenza nell'incremento assoluto della creatinina tra i due gruppi di studio si può osservare nel **Grafico 6**.

Per quanto riguarda invece l'incremento relativo della creatinina dei pazienti rispetto ai valori basali, abbiamo una conferma dei risultati precedentemente ottenuti, in quanto, come si può vedere dal **Grafico 7.**, l'incremento relativo della creatinina nel gruppo trattato con idratazione STANDARD è del 7% +/- 16% rispetto all'incremento relativo della creatinina nel gruppo trattato con idratazione HIGH-DOSE del 6% +/- 9% ($p 0,67$).

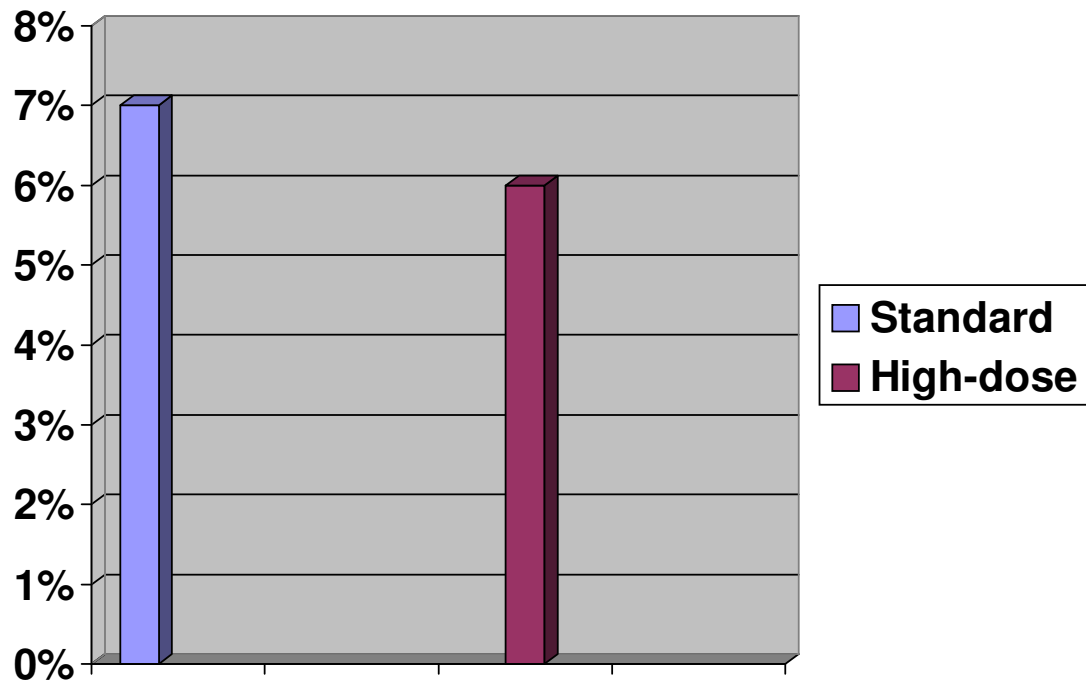


Grafico 7. Incremento assoluto di creatinina rispetto ai valori basali (mg/dL). $p=0,67$.

Infine, importante parametro da valutare per confrontare l'effetto delle due diverse strategie di idratazione sullo sviluppo della nefropatia da mezzo di contrasto, è la percentuale dei pazienti che ha sviluppato CIN in entrambi i gruppi (**Grafico 8.**).

Dai calcoli effettuati abbiamo la conferma dei risultati precedentemente ottenuti con una percentuale di sviluppo di CIN del 6,3% per il gruppo trattato con idratazione STANDARD e del 4,3% nel gruppo trattato con idratazione HIGH-DOSE ($p > 1$).

Di conseguenza questi risultati ci mostrano l'assenza di una differenza rilevante tra gli effetti delle due strategie di idratazione sullo sviluppo della nefropatia da contrasto.

Sembra esserci un effetto protettivo leggermente maggiore da parte dell'idratazione HIGH-DOSE rispetto alla STANDARD, evidente in tutti i grafici creati (Grafico 5, 6, 7, 8).

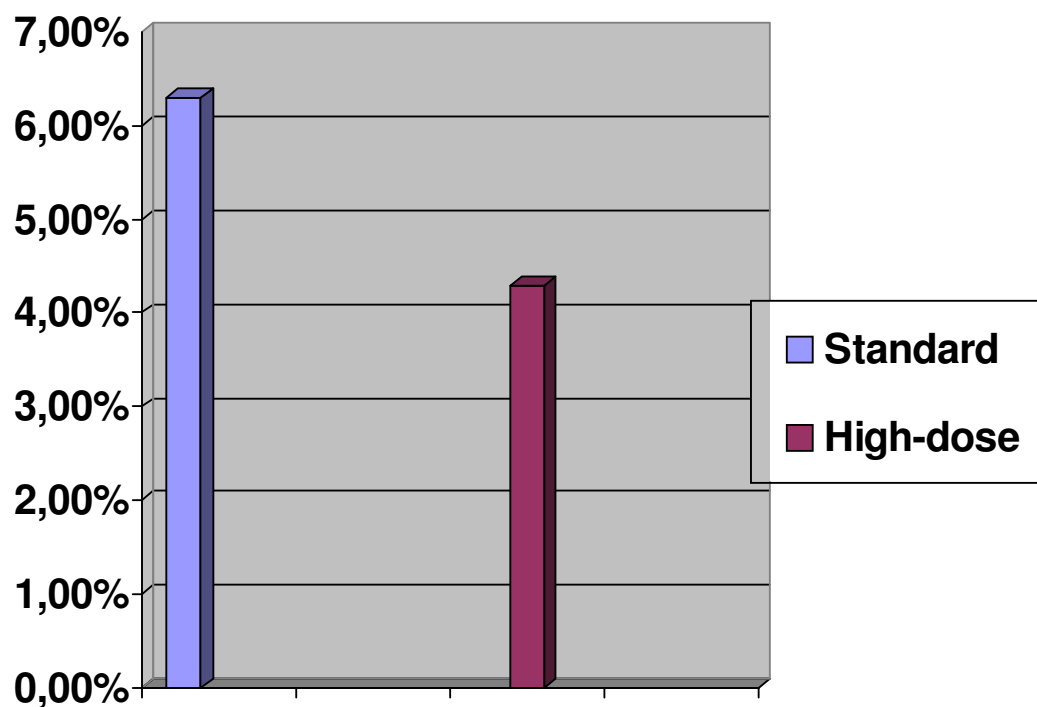


Grafico 8. Percentuale dello sviluppo di CIN nei due gruppi di studio esaminati (%).

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

L'insufficienza renale da mezzo di contrasto rappresenta la terza causa di insufficienza renale acuta insorta in ambiente ospedaliero con una frequenza percentuale pari all'11%.

E' definita come incremento assoluto della creatinina sierica di almeno 0,5mg/dL (44 μ mol/L) o come aumento relativo del 25% della creatininemia rispetto ai valori basali, successivo alla somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto.

L'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto, è compresa tra il 3% e il 20-25% a seconda delle casistiche e della definizione di nefropatia da mezzo di contrasto utilizzata.

L'incidenza può raggiungere valori fino al 50% nel caso di pazienti che presentino importanti fattori di rischio quali l'insufficienza renale cronica ed il diabete mellito.

Lo sviluppo di insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto comporta non solo un prolungamento dei tempi e dei costi di ospedalizzazione, ma anche un netto incremento di mortalità che può raggiungere anche valori maggiori del 30-35% nei pazienti con severo deterioramento della funzione renale dopo somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto.

Inoltre in più del 30% dei casi, la funzione renale residua dei pazienti che sviluppano CIN risulta irreversibilmente compromessa.

Per tutti i motivi appena citati la nefropatia da contrasto assume un'importanza non certo trascurabile tra le complicanze insorte in ambiente cardiologico e per questo necessita di un'adeguata strategia di prevenzione che ne riduca l'incidenza.

Attualmente sono in studio numerose strategie preventive riguardo lo sviluppo di nefropatia da contrasto, basate sull'idratazione, su diverse strategie di prevenzione farmacologica (uso di antagonisti dei recettori dell'endotelina,

peptide natriuretico atriale, Ca antagonisti, prostaglandine, antagonisti dell'adenosina, dopamina, fenoldopam, L-arginina, ACE inibitori) e sull'uso di antiossidanti.

Nonostante lo sforzo effettuato dalla comunità scientifica internazionale nel tentativo di contrastare tale patologia, non sono ancora oggi disponibili chiare misure terapeutiche. L'idratazione rimane l'unica strategia che ha chiaramente dimostrato di ridurre in maniera significativa l'incidenza di CIN, tuttavia molti dubbi rimangono circa il tipo di idratazione più efficace e l'esatta posologia da seguire.

Sono stati effettuati molti trials clinici con risultati ancora controversi.

Il nostro studio ha lo scopo di mettere a confronto diverse strategie di idratazione e di valutarne l'efficacia applicandole a gruppi di pazienti il più omogenei possibile dal punto di vista delle caratteristiche cliniche, ecocardiografiche e di laboratorio.

Un parametro cruciale nella idratazione dei pazienti risiede nella probabilità di sviluppare scompenso cardiaco acuto secondario alla idratazione stessa, pertanto abbiamo individuato un gruppo di pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco, composto da 58 pazienti, ed un gruppo a basso rischio di scompenso cardiaco, composto da 78 pazienti.

5.1 Pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco

Per quanto riguarda il gruppo di pazienti ad alto rischio abbiamo deciso di testare la superiorità di una strategia di idratazione a base di CARBONATI (soluzione composta da 423ml di glucosata 5% con aggiunta di 77ml di bicarbonato di sodio alla velocità di infusione di 3ml/kg/ora per l'ora prima della procedura e alla velocità di 1ml/kg/ora durante la procedura e per le sei ore successive) rispetto alla semplice idratazione STANDARD (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 0,5ml/kg/ora nelle 12 ore precedenti e nelle 12 ore successive all'esecuzione della procedura angiografica).

L'idratazione a base di CARBONATI è stata scelta sulla base dei risultati dello studio effettuato nel 2004 da Merten et al.²⁴, un randomised controlled trial che ha dimostrato che l'idratazione a base di bicarbonato di sodio è più efficace dell'idratazione con fisiologica, determinando un'alcalinizzazione dei tubuli renali e minimizzando in questo modo il danno tubulare dovuto alla formazione di radicali liberi.

Successivamente a questo studio, ne sono stati effettuati altri che hanno mostrato risultati contrastanti, senza peraltro fare mai una distinzione fra gruppi omogenei di soggetti ad elevato rischio e a basso rischio di scompenso cardiaco acuto.

Lo studio RENO (Majoral et al.²⁵) del 2007 ha confermato che una rapida idratazione endovenosa di bicarbonato di sodio associato ad N-Acetilcisteina prima dell'esposizione al mezzo di contrasto, è efficace e sicura nella prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Nello studio REMEDIAL (Briguori et al.²⁶) del 2007 è stata verificata la superiorità di una terapia di espansione volêmica a base di bicarbonato di sodio (con dosi e modalità di somministrazione in accordo con lo studio di Merten²⁴) rispetto alla semplice idratazione con soluzione salina nella prevenzione della CIN in pazienti a medio ed alto rischio.

Hogan et al.²⁷ in una metanalisi del 2008, hanno fissato l'attenzione sulla necessità di effettuare studi su popolazioni omogenee di pazienti per definire la strategia di idratazione ottimale in pazienti ad alto rischio di CIN.

Uno studio randomizzato pubblicato su JAMA del 2008 (Somjot et al.²⁹) non ha dimostrato una superiorità dell'idratazione con bicarbonato di sodio rispetto a quella con soluzione salina semplice per la prevenzione dell'insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto in pazienti con patologia renale da moderata a severa che devono essere sottoposti a procedure di angiografia coronarica.

Secondo uno studio della Mayo Clinic del 2008 (From et al.²⁸) l'idratazione intravenosa a base di bicarbonato di sodio con modalità e dosi di somministrazione in accordo con lo studio Merten et al.²⁴, è associata ad un aumento dell'incidenza dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Nonostante nel nostro studio non siano stati raggiunti risultati statisticamente significativi, abbiamo potuto constatare l'apparente superiorità dell'idratazione a base di CARBONATI rispetto all'idratazione STANDARD, nel gruppo ad elevato rischio di scompenso cardiaco: infatti, per quanto riguarda lo sviluppo di CIN, abbiamo una percentuale del 22,2% su un totale di 27 pazienti nel gruppo STANDARD, contro una del 6,5% su un totale di 31 nel gruppo dei CARBONATI (p 0,13).

Anche per quanto riguarda l'incremento assoluto e relativo della creatininemia nei due gruppi abbiamo risultati a favore dell'efficacia dell'idratazione a base di CARBONATI, con un incremento assoluto di 0,23 +/- 0,35 nel gruppo STANDARD, contro un incremento assoluto 0,14 +/- 0,25 nel gruppo CARBONATI con p 0,27.

L' incremento relativo della creatininemia risulta pari al 14% +/- 16,1% nel gruppo STANDARD rispetto al 10% +/- 14,5% nel gruppo CARBONATI con p 0,29), confermandoci ulteriormente questo risultato.

I risultati del nostro studio sembrerebbero quindi avvalorare la tesi di Merten²⁴ nel definire l'idratazione alcalina un valido presidio per la prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto in pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco.

5.2 Pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco

Per quanto riguarda i pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco abbiamo deciso di valutare l'efficacia di una strategia di idratazione HIGH-DOSE (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 2ml/kg/ora per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive alla procedura) rispetto ad un'idratazione STANDARD (soluzione fisiologica 0,9% alla velocità di infusione di 1ml/kg/ora

per le 12 ore precedenti e le 12 ore successive alla procedura) già utilizzata in passato presso il nostro centro.

In passato sono stati effettuati numerosi trials riguardanti il tipo, la quantità e la durata di una corretta metodica di idratazione, ma la maggior parte di questi aspetti rimangono tuttora controversi.

Tra gli studi effettuati sull'idratazione a base di soluzione fisiologica per la prevenzione dell'insufficienza renale da mezzo di contrasto citiamo quello effettuato da Solomon et al.²² che ha dimostrato che l'infusione intravenosa di soluzione salina 0,45% (1ml/kg/ora) iniziata 4-6h prima della somministrazione di mezzo di contrasto e continuata per 24h dopo la procedura, ha ridotto il rischio di sviluppare CIN in pazienti con insufficienza renale lieve/moderata sottoposti ad angiografia coronarica.

Studi recenti hanno reso evidente la superiorità dell'idratazione effettuata con soluzione salina isotonica rispetto a quella effettuata con emitonica, grazie alla maggiore capacità della prima di espandere il volume intravascolare²³.

Sulla base di questi risultati abbiamo deciso di avvalerci dell'utilizzo di soluzione fisiologica 0,9% (isotonica) somministrata a dosi raddoppiate (2ml/kg/ora) rispetto ai protocolli standard finora utilizzati.

Abbiamo deciso di effettuare un'idratazione con dosaggi doppi rispetto a quelli STANDARD, sulla base del fatto che, in questo modo, la nostra strategia preventiva risulti caratterizzata da una maggiore espansione volemica e di conseguenza da una maggiore diluizione del mezzo di contrasto somministrato. Abbiamo deciso di testare questa strategia di idratazione nei pazienti a basso rischio di scompenso cardiaco, in quanto l'importante aumento di volume plasmatico determinato dall'idratazione sarebbe stato troppo rischioso per quanto riguarda lo sviluppo di un edema polmonare acuto nei pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco.

Dei 78 pazienti appartenenti al gruppo a basso rischio di scompenso cardiaco, 32 hanno ricevuto un'idratazione STANDARD, mentre 46 un'idratazione HIGH-DOSE.

Come descritto nel Capitolo 4, non sono state rilevate delle differenze significative sulla maggiore efficacia di una delle due strategie di idratazione rispetto all'altra tra i due gruppi trattati.

Abbiamo infatti osservato una percentuale di sviluppo di CIN pari al 6,3% nei pazienti trattati con idratazione STANDARD, mentre una percentuale del 4,3% nei pazienti trattati con idratazione HIGH-DOSE.

Anche gli incrementi assoluti e relativi medi delle creatinine non mostrano risultati molto differenti, sebbene sia confermata una leggera superiorità dell'idratazione HIGH-DOSE rispetto a quella STANDARD.

Ci sembrerebbe quindi opportuno testare ulteriormente l'utilizzo di questa metodica di idratazione, magari su gruppi di pazienti più numerosi, in modo da definirne con esattezza l'efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-386.
2. Gupta R, Binbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. Current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1343-1353.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936.
4. Gruber L. Clinical features and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. In Bartorelli AL, Marenzi G, eds. *Contrast-Induced Nephropathy*. London: Taylor & Francis, 2006, pp. 35-45.
5. 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;103:368-375.
6. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-1399.
7. Heyman SN, Rosen S, Rosemberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 288-96.
8. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy : the pathophysiology. *Kidney Int* 2006;69(Suppl.100):S8-S10.
9. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632-42.
10. Tervahartiala P, Kivisaari R, Vehmas T, Virtanen I. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1997; 76: 96-102.
11. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252: F246-F255.
12. Messana JM, Cieslinki DA, Humes HD. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail* 1990; 12: 75-82.

13. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 911-8.
14. Navar LG, Bell PD. Romancing the macula densa at UAB. *Kidney Int Suppl* 2004; 66: S34-S40.
15. Magri P, Rao MA, Cangiagnello S, et al. Early impairment of renal haemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. *Circulation* 1998; 98: 2849-54.
16. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110: 821-5.
17. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
18. Gruber L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:409-416.
19. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-1785.
20. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064-1066.
21. Trivedi HS, Moore H, Nars S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline Hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-C34.
22. 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;331:1416-1420.
23. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
24. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium carbonate. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.

25. Recio-Majoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The renoprotective effect of hydration with sodium carbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. The RENO study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-1288.
26. Briguori C, Airolidi F, D'andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast administration trial (REMEDIAL). A randomised comparison of preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-1217.
27. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156:414-21.
28. From AM, Bartolmai BJ, Williams AW, et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1095-100.
29. Brar S, Shen A, Jorgensen M, Kotlewski A, et al. Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Medium-Induced Nephropathy. *JAMA.* 2008; 300(9):1038-1046.
30. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, et al. Effect of a rapid intra-arterial infusion of dextrose 5% prior to coronary angiography on frequency of contrast induced nephropathy in high risk patient. *Am J Cardiol* 2006;97:981-983.
31. Briguori C, Marenzi G, Pharmacologic prophylaxis. *Kidney Intern* 2006;69:S30-S38.
32. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-1680.
33. 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;31:674-680.
34. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, et al. Prevention of radiocontrast media induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2747-2753.
35. Spargias K, Adreanides E, Giamouzis G et al. Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. Results of a non randomised pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:589-595.

36. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: A meta-analysis. *Nephrol Dial Trasplant* 2004;19:2747-2753.
37. Abizaid A, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of Dopamine and Aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-263.
38. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose Dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682-1688.
39. Mathur V, Swan S, Lambrecht L et al. The effects of Fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med* 1999;27:1832-1837.
40. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *JAMA* 2003;290:2284-2291.
41. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, et al. Effects of an acute dose of L-Arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: A randomised, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003;23:91-95.
42. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: A randomised study. *Indian Heart J* 1999;51:521-526.
43. DiMari J, Megyesi J, Udvarbelyi N, et al. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997;272:F292-F298.
44. 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* 2000;343:180-184.
45. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-358.
46. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast-agent associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.

47. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-1806.
48. 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;15:761-769.
49. Onbasili AO; Yenicirigli Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698-702.
50. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.
51. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statin in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-278.
52. Moon SS, Back SE, Kurkus J, et al. Hemodialysis for the elimination of nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephrol* 1995;70:430-437.
53. 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;111:692-698.
54. Marenzi G, Bartorelli A. Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cur Opin Crit Care* 2004;10:205-209.
55. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by Hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1331-1338.
56. 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;119:155-162.
57. Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
58. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of nonionic and ionic contrast media in 1196 patients. A randomised trial. *Kidney Int* 1995;47:254-261.

59. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
60. 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;41:2114-2118.
61. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Cathet Cardiovasc Interv* 2003;336-341.
62. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of Iodixanol and Iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999;72:701-703.
63. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study. A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115:3189-3196.
64. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low-risk patients. *Clin Nephrol* 2006;66:322-330.