

## Nefropatia da mezzo di contrasto

**Gaetano Piccinocchi**

Società Italiana di Medicina Generale, Napoli

### Definizione e importanza del problema

Per nefropatia da contrasto si intende una riduzione della funzione renale successiva all'iniezione di mezzo di contrasto. La nefropatia da contrasto è considerata la terza causa di insufficienza renale in pazienti ospedalizzati<sup>1,2</sup>. Negli ultimi anni l'utilizzo di procedure radio-diagnostiche necessitanti mezzo di contrasto è aumentato sia grazie ai progressi tecnologici, sia all'estensione delle indicazioni a pazienti più anziani e defedati. Entrambi questi fenomeni hanno contribuito a mantenere attuale l'importanza della nefropatia da mezzo di contrasto.

I soggetti con nefropatia da contrasto sono generalmente asintomatici, ma presentano un aumento acuto della creatininemia da 24 a 72 ore dopo l'iniezione del contrasto. I primi studi retrospettivi hanno descritto il picco a circa 3 giorni con ritorno ai valori basali entro 10 giorni<sup>3</sup>. In una minoranza di casi l'insufficienza renale è severa al punto da rendere necessario il trattamento dialitico. Tuttavia la rilevanza di queste oscillazioni della funzione renale potrebbe sottostimare l'impatto sull'*outcome* del paziente. Mentre alcuni casi recuperano pienamente la funzione, non è nota la frazione di casi con recupero parziale, visto che pochi studi sono stati di sufficiente durata. La nefropatia da contrasto si associa ad aumento della morbilità (ospedalizzazione) e mortalità (da 2 a 3 volte), soprattutto dopo procedure cardiologiche<sup>4-11</sup>.

### Note epidemiologiche sulla nefropatia da contrasto

Test sensibili sulla funzione renale hanno dimostrato che l'iniezione di mezzo di contrasto causa, nella maggior parte dei casi, transitori anche se lievi modificazioni del filtrato glomerulare<sup>12</sup>. Un danno clinicamente evidente (nefropatia da contrasto) è infrequente, anche se l'incidenza varia tra studi per differenze di definizione, rischio basale, tipo e dose di contrasto, procedura diagnostica, contributo di altri fattori concomitanti. I casi sono in genere identificati sulla base di un aumento della creatininemia fisso (0,5 mg/dl) o percentuale (25%) rispetto al valore pre-contrasto.

In mancanza di fattori di rischio, l'incidenza è inferiore: solo l'8% dei pazienti con creatinina < 1,5 mg/dl ha mostrato un aumento > 0,5 mg/dl, mentre nessuno ha mostrato un aumento > 1 mg/dl<sup>13</sup>. Il rischio di deterioramento grave fino alla necessità di dialisi dipende dal livello di funzione renale pre-contrasto<sup>7,14</sup>. Il rischio di dialisi è considerevole solo se la *clearance* della creatinina è < 47 ml/min<sup>7</sup>.

Anche il diabete è un fattore di rischio<sup>7,8</sup>, ma non in presenza di funzione renale normale<sup>15</sup>. Età (> 75 anni), deplezione di volume pre-procedura, scompenso cardiaco, cirrosi, sindrome nefrosica, ipertensione, proteinuria, uso concomitante di antinfiammatori non steroidei, iniezione intra-arteriosa del mezzo di contrasto, infarto miocardico acuto, angioplastica percutanea, ipertensione, circolazione extra-corporea sono altri noti fattori di rischio. Non è chiaro fino a che punto questi fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza renale acuta determinino direttamente una compromissione della funzione renale oppure favoriscano il danno da mezzo di contrasto. La dose ottimale di mezzo di contrasto dipende dal peso corporeo e dal livello di funzione renale<sup>7,14,16</sup>. Il rischio di insufficienza renale da mezzo di contrasto aumenta in modo esponenziale col numero di fattori di rischio presenti<sup>9-11,17,18</sup>.

Molti pazienti anziani hanno una funzione renale ridotta, e al contempo soffrono di malattie cardiovascolari che necessitano di manovre angiografiche con utilizzo di mezzo di contrasto. I soggetti con funzione renale deteriorata hanno il maggior rischio di sviluppare nefropatia da contrasto, di morbilità e mortalità. Migliaia di pazienti sono colpiti annualmente, ma la severità del quadro clinico è variabile e il contributo del mezzo di contrasto non è sempre riconosciuto. I casi incidenti di insufficienza renale terminale aumentano ogni anno, specialmente tra gli anziani e i soggetti con concomitanti patologie cardiovascolari. Prevenire la nefropatia da contrasto può rappresentare non solo un importante approccio per prevenire i casi di insufficienza renale acuta, ma anche per prevenire il deterioramento della funzione renale nei pazienti con insufficienza renale cronica progressiva.

Tuttavia l'approccio preventivo migliore non è definito. I mezzi di contrasto utilizzati oggi sono meno tossici ma non completamente

esenti da rischi. Tra i trattamenti preventivi adottabili, solo la somministrazione di liquidi si è dimostrata efficace.

Il danno renale nella nefropatia da contrasto è verosimilmente dovuto a una combinazione di ischemia e tossicità tubulare almeno in parte mediata da meccanismi di ossidazione. Dal momento che la somministrazione di mezzo di contrasto è pianificata, la ricerca sull'animale e sull'uomo si è concentrata sulle terapie preventive. Sfortunatamente molti studi clinici sono risultati sottodimensionati, offrendo risultati inconsistenti. Per parecchi degli interventi proposti, i maggiori benefici evidenziati negli studi iniziali non sono stati confermati in studi successivi. Al momento attuale la somministrazione di liquidi prima e dopo la somministrazione di contrasto resta la pietra miliare della profilassi.

## Prognosi della nefropatia da contrasto

La nefropatia da contrasto è in genere considerata transitoria, con picco di creatininemia a 3 giorni e ritorno ai valori basali entro 10 giorni<sup>10-19</sup>. Tuttavia questo decorso clinico è stato descritto circa 30 anni fa<sup>3</sup>. Questi studi sono affetti da *bias* di selezione e influenzati dal tipo di contrasto, dalle procedure adottate e soprattutto dal profilo dei pazienti che non è assolutamente più attuale. Pochi studi riportano l'andamento della funzione renale a una ragionevole distanza di tempo (superiore a pochi giorni). In un report, 5 dei 21 anziani con aumento acuto della creatininemia dopo angiografia avevano una creatininemia almeno 0,5 mg/dl superiore al valore pre-contrasto<sup>17</sup>. Una nefropatia significativa è improbabile se il livello di creatininemia non aumenta di oltre 0,5 mg/dl entro 24 ore<sup>20</sup>. Infine, dal 13 al 50% dei pazienti necessitanti dialisi dopo contrasto potrebbero rimanere dipendenti dalla dialisi<sup>6,7</sup>.

Un declino della funzione renale dopo contrasto è associato a un aumento della mortalità valutabile in termini di prolungata ospedalizzazione ed eventi cardiaci non fatali, e ad aumento (fino a 3 volte) della mortalità a breve e lungo termine<sup>4,5-11</sup>. Una riduzione della mortalità è stata osservata in uno studio randomizzato tra pazienti ricevanti emofiltrazione profilattica<sup>21</sup>. Tuttavia in tale studio non è chiaro se gli eventi non renali fossero o meno correlati alla nefropatia da contrasto o marker di altri fattori (di comorbidità, per esempio, o gravità in genere di malattia), o addirittura se altre cause come l'ateroembolismo fossero i veri responsabili dell'insufficienza renale e degli eventi concomitanti osservati.

## Trattamento

Nella maggior parte dei casi la nefropatia da contrasto non diventa mai clinicamente evidente, e la funzione renale ritorna ai valori basali. In casi più severi il trattamento è lo stesso riservato ai casi di insufficienza renale acuta di altra origine: controllo dei volumi, dei bilanci elettrolitici, prevenzione di ulteriori insulti nefrotossici (farmaci), supporto nutrizionale e controllo delle complicanze, trattamento dialitico quando necessario<sup>7,13,14</sup>. Gli agenti vasoattivi non si sono dimostrati utili nei casi stabiliti di nefropatia da contra-

sto<sup>4,22</sup>. L'emodialisi profilattica subito dopo contrasto nei pazienti con elevata creatininemia non si è dimostrata efficace<sup>23,24</sup>.

## Importanza della prevenzione

Il rischio di nefropatia da contrasto può essere ridotto utilizzando misure generali e specifiche. Innanzitutto vanno considerati la presenza di fattori di rischio e le indicazioni al contrasto. Molti fattori di rischio sono individuabili attraverso la storia clinica e l'esame obiettivo. Non è pratico o necessario valutare la funzione renale in ogni paziente prima del contrasto, ma questo andrebbe fatto in presenza di fattori di rischio<sup>25</sup>. Alcuni fattori di rischio come la disidratazione o lo scompenso cardiaco possono essere almeno parzialmente corretti prima dell'esposizione al contrasto. Tecniche di *imaging* più avanzate possono permettere di evitare il contrasto in pazienti ad alto rischio. Quando non è possibile evitare il contrasto né correggere i fattori di rischio presenti, allora è bene utilizzare la dose minore possibile di mezzo di contrasto e monitorizzare la funzione renale dopo la procedura<sup>26</sup>.

## Scelta del mezzo di contrasto

I mezzi di contrasto iodato possono essere classificati in base all'osmolalità (ad alta, bassa e iso-osmolali). Un aumento della creatinina > 0,5 mg/dl in pazienti con ridotta funzione renale è risultato meno frequente dopo utilizzo di mezzi a bassa anziché alta osmolalità (*odds ratio* 0,5, intervallo di confidenza [CI] 95% 0,36-0,68)<sup>27</sup>. Non è stato possibile giungere ad alcuna conclusione in merito al rischio di dialisi. L'impatto relativo dei mezzi iso-osmolari sulla funzione renale è stato riportato più recentemente. Il rischio di nefropatia da contrasto è stato del 3% nel gruppo di diabetici trattato con iodixanolo rispetto al 26% di quello trattato con mezzo a bassa osmolalità<sup>28</sup>. In un altro studio le frequenze sono state 3,7 (iodixanolo) e 10% (iohexolo), mentre in altri ancora la differenza con agenti a bassa osmolalità è stata meno eclatante<sup>29-31</sup>. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per stabilire se esiste un reale vantaggio dei mezzi iso-osmolari rispetto a quelli a bassa osmolalità.

## Ruolo della terapia infusiva profilattica

La somministrazione di liquidi è la misura preventiva più usata per ridurre il rischio di nefropatia da contrasto, anche se mancano raccomandazioni specifiche rispetto al tipo di liquido, alla via di somministrazione, alla quantità e velocità di infusione.

## Bibliografia

- 1 Hou SH, Bushinsky DA, Wish IB, et al. *Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study*. Am J Med 1983;74:243-8.
- 2 Nash K, Hafeez A, Hou S. *Hospital-acquired renal insufficiency*. Am J Kidney Dis 2002;39:930-6.
- 3 Mudge GH. *Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs*. Kidney Int 1980;18:540-52.
- 4 Abizaid AS, 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;83:260-3.
- 5 Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. *The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis.* JAMA 1996;275:1489-94.
  - 6 Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. *The prognostic implication of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency.* J Am Coll Cardiol 2000;36:1542-8.
  - 7 McCullough PA, Woly R, Rocher LL, et al. *Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality.* Am J Med 1997;103:368-75.
  - 8 Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. *Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention.* Circulation 2002;105:2259-64.
  - 9 Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. *Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification.* Am J Cardiol 2004;93:1515-9.
  - 10 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;44:1780-5.
  - 11 Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. *Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables.* Am J Cardiol 2005;95:13-9.
  - 12 Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. *Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline.* Radiology 1995;195:17-22.
  - 13 Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. *Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast in 1196 patients: a randomized trial.* Kidney Int 1995;47:254-61.
  - 14 Freeman RV, O'Donnell MO, Share D, et al.; for the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose.* Am J Cardiol 2002;90:1068-73.
  - 15 Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. *Contrast-material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study.* N Engl J Med 1989;320:143-9.
  - 16 Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. *Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patient with renal disease.* Am J Med 1989;86:649-52.
  - 17 Rich MW, Crecelius CA. *Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older.* Arch Intern Med 1995;150:1237-42.
  - 18 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;44:1393-9.
  - 19 Solomon R. *Nephrology forum: contrast-medium-induced acute renal failure.* Kidney Int 1998;53:230-42.
  - 20 Guterrez NV, Diaz, Timmis GC, et al. *Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy.* J Interv Cardiol 2002;15:349-54.
  - 21 Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. *The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration.* N Engl J Med 2003;349:1333-40.
  - 22 Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. *Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group.* N Engl J Med 1997;336:828-34.
  - 23 Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. *Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful.* Am J Med 2001;111:692-8.
  - 24 Huber W, Jeschke B, Kreymann B, et al. *Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy. Outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review.* Invest Radiol 2002;37:471-81.
  - 25 Olsen JC, Salomon B. *Utility of the creatinine prior to intravenous contrast studies in the emergency department.* J Emerg Med 1996;14:543-6.
  - 26 Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Dialysis and contrast media.* Eur Radiol 2002;12:3026-30.
  - 27 Barrett BJ, Carlisle EJ. *Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media.* Radiology 1993;188:171-8.
  - 28 Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. *Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography.* N Engl J Med 2003;348:491-9.
  - 29 Chalmers N, Jackson RW. *Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment.* Br J Radiol 1999;72:701-3.
  - 30 Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. *Randomized trial of contrast media utilization for high risk PTCA.* Circulation 2000;101:2172-7.
  - 31 Carraro M, Malalan F, Antonine R, et al. *Effects of a dimeric vs. a monomeric non-ionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial.* Eur Radiol 1998;8:144-7.