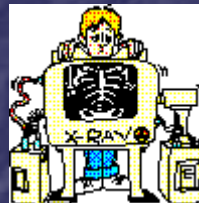




CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY (CIN)



CIN

Attualmente la definizione a cui si fa riferimento è quella fornita dalla Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR), secondo cui la nefropatia indotta da MdC è una condizione in cui la degenerazione della funzione renale, intesa come incremento del 25-50% rispetto ai valori di base o come aumento assoluto di 0,5-1,0 mg/dl della creatinemia, insorge nelle 48-72 ore successive alla somministrazione intravascolare del MdC, in assenza di altre possibili etiologie.

Epidemiologia

- Il tasso di incidenza è difficile da stabilire per i seguenti motivi:
 - presenza o assenza dei fattori di rischio,
 - mancanza di un'univoca definizione di nefropatia da contrasto ,
 - quantità e tipo di MdC ,
 - caratteristiche della procedura radiologica.
- La CIN rappresenta la terza causa di IRA acquisita in ambiente ospedaliero, con un'incidenza dell'11%.
- In soggetti con funzione renale normale, la frequenza di CIN è di solito inferiore al 5%.
- Il tasso di frequenza può essere superiore al 50% nei pazienti a rischio.

Fattori di rischio

Fattori di rischio relativi al paziente

Fattori di rischio relativi al paziente

- Insufficienza renale preesistente
- ✓ **INSUFFICIENZA RENALE PREESISTENTE**
- Disidratazione
- ✓ **DIABETE MELLITO**
- Età avanzata
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Instabilità emodinamica
- Ipertensione
- Storia di un precedente episodio nefrotossico indotto da MdC
- Somministrazione contemporanea di farmaci nefrotossici, quali i FANS e gli Aminoglicosidi
- Mieloma multiplo.

Fattori di rischio relativi al MdC

- L'osmolalità
- La viscosità
- La ionicità
- La dose
- La via di somministrazione (dato che la via intra-arteriosa è considerata a maggior rischio rispetto a quella intra-venosa).

Osmolalità

L'alta osmolalità di un MdC è responsabile di alcuni degli effetti collaterali classificati come reazioni avverse chemiotossiche:

- il dolore al momento dell'iniezione,
- l'ipotensione,
- il danno all'endotelio
- **l'alterazione della funzione renale**

Oggi vi è comune accordo nell'affermare che il rischio di nefrotossicità è minore con monomeri non ionici a bassa osmolalità (**LOCM**) rispetto a quelli ionici ad alta osmolalità (**HOCM**).

Non sono emerse evidenze assolute in merito ad una effettiva minore nefrotossicità dei dimeri iso-osmolari non ionici (**IOCM**), rispetto ai LOCM.

Osmolalità dei mezzi di contrasto

IOCM	290 mOsm/Kg H ₂ O Blood (285-295) mOsm/Kg H ₂ O	
	290 mOsm/Kg H ₂ O Visipaque (iodixanol) 320 mg I/mL	
LOCM	600 mOsm/Kg H ₂ O	Ioxaglate 320 mg I/mL
	620 mOsm/Kg H ₂ O	Iomeprol 350 mg I/mL
	702 mOsm/Kg H ₂ O	Ioversol 320 mg I/mL
	770 mOsm/Kg H ₂ O	Iopromide 370 mg I/mL
	780 mOsm/Kg H ₂ O	Iohexol 350 mg I/mL
	796 mOsm/Kg H ₂ O	Iopamidol 370 mg I/mL
	810 mOsm/Kg H ₂ O	Iopentol 350 mg I/mL
HOCM	915 mOsm/Kg H ₂ O	Iobitridol 350 mg I/mL
	2000+ mOsm/Kg H ₂ O	Diatrizoate 76% 370 mg I/mL
	2130+ mOsm/Kg H ₂ O	Ioxathalamate 350 mg I/mL

Dose

- Non esiste un cut-off preciso in termini di dose, tra quantità di MdC che è possibile iniettare senza alcun rischio e quantità che verosimilmente provocherà un danno renale.
- Secondo le linee guida, nei pazienti con funzione renale normale, non si dovrebbe superare la dose di 400 ml alla concentrazione di 300mg/l/ml mentre in quelli con modesta riduzione della funzionalità renale non si dovrebbero somministrare più di 150 ml di MdC.
- Nella pratica clinica può essere utilizzata allo scopo di stabilire la quantità di MdC da somministrare ai singoli pazienti, in modo da ottenere un buon risultato in termini di imaging e il minor effetto nefrotossico, la seguente formula:

$$\frac{5 \text{ mg/Kg di MdC (fino ad un massimo di 300 ml)}}{\text{concentrazione sierica di creatinina}} = \text{dose da somministrare}$$

Meccanismi patogenetici

I meccanismi attraverso i quali il MdC induce nefropatia, non sono stati ancora dettagliatamente identificati. Tuttavia da un'analisi della più recente letteratura, emerge che un'**alterazione dell'emodinamica renale** e/o un'**azione tossica diretta sulle cellule tubulari renali** possono essere i principali responsabili del processo patogenetico che porta al danno renale; tali meccanismi possono agire singolarmente o variamente combinati tra loro.

Meccanismi patogenetici

Alterazione dell'emodinamica renale



Ipoperfusione renale



Eventi tubulari

Eventi vascolari

- Attivazione del feed-back tubuloglomerulare
- Aumento della pressione intratubulare
- Ostruzione del lume tubulare

- Monossido d'azoto (NO)
- Prostaglandine (PGE)
- Endotelina
- Adenosina

Meccanismi patogenetici

Azione citotossica diretta



Alterazioni strutturali a livello delle cellule tubulari:

- Vacuolizzazione
- Necrosi cellulare
- Frammentazione del DNA

Strategie preventive possibili nella pratica clinica

Pazienti con IR in trattamento conservativo

1. Stratificazione del rischio, con particolare attenzione ad una pregressa IR e al diabete mellito.
2. Valutare il rapporto rischio/beneficio ed eventualmente considerare una metodica alternativa.
3. Interrompere la somministrazione di farmaci ad azione nefrotossica 24 ore prima della procedura.
4. Assicurarsi che il paziente sia ben idratato:
 - *soluzione isotonica di cloruro di sodio* (1 ml/kg/h per 12 ore prima e per 6 ore dopo la somministrazione del MdC), oppure
 - *soluzione di bicarbonato di sodio* (3 ml/kg/h 1 ora prima della procedura contrastografica e 1 ml/kg/h durante l'esposizione al MdC e nelle 6 ore successive).

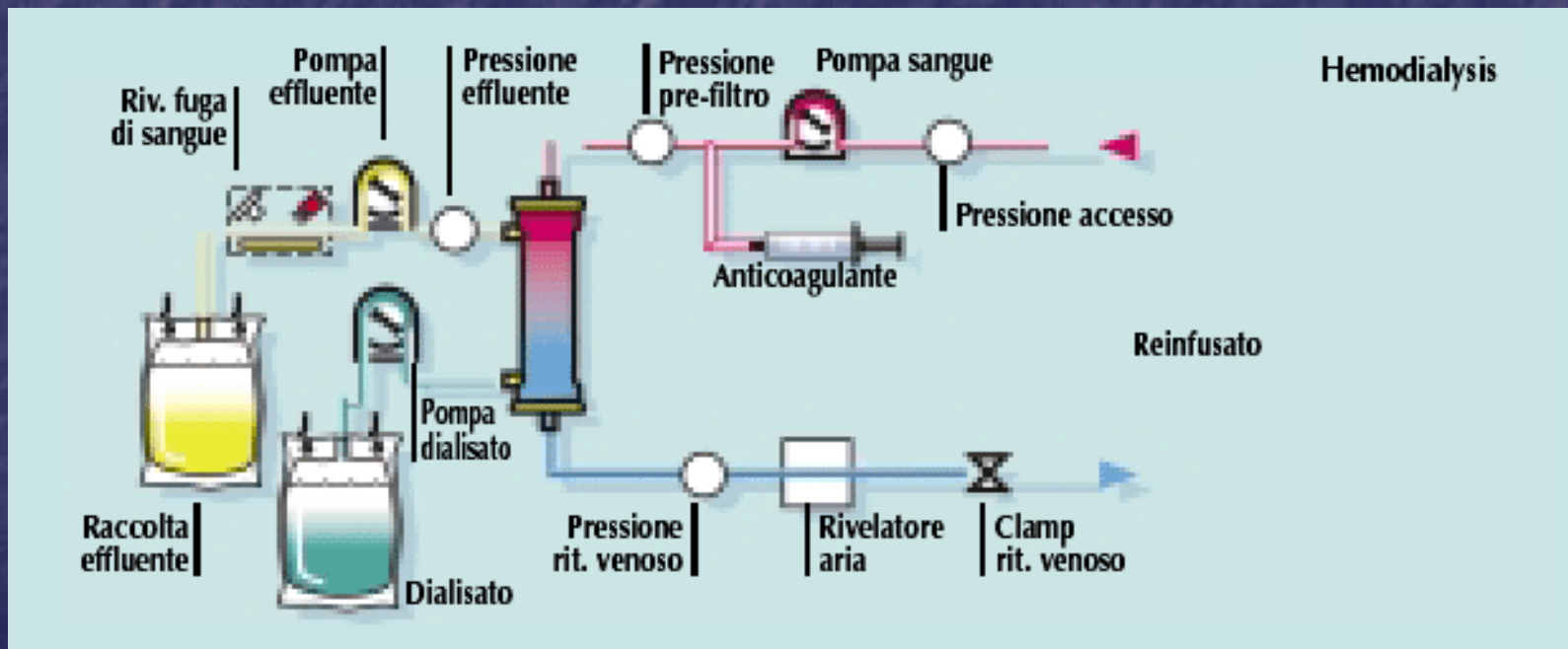
Strategie preventive possibili nella pratica clinica

5. Aggiungere all'idratazione la somministrazione di N-Acetilcisteina (NAC):
 - *dose standard* di NAC (600 mg/die per 2 giorni, nel giorno precedente e nel giorno della procedura), oppure
 - *dose doppia* di NAC (1200 mg due volte al giorno per 48 ore, iniziando il giorno precedente alla procedura contrastografica).
6. Utilizzare IOCM o LOCM, evitare invece l'uso di HOCM.
7. Utilizzare la dose minima efficace di MdC.
8. Eseguire un follow-up accurato della funzione renale, dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base, a 24 ore, a 48 ore e al 7° giorno.

A scopo preventivo può anche essere preso in considerazione l'uso di tecniche di depurazione extracorporee. Tra queste la tecnica da preferire è l'**EMODIAFILTRAZIONE**. Questa tecnica è infatti risultata più efficace dell'emodialisi nell'eliminazione del MdC e nel garantire una migliore stabilità emodinamica.

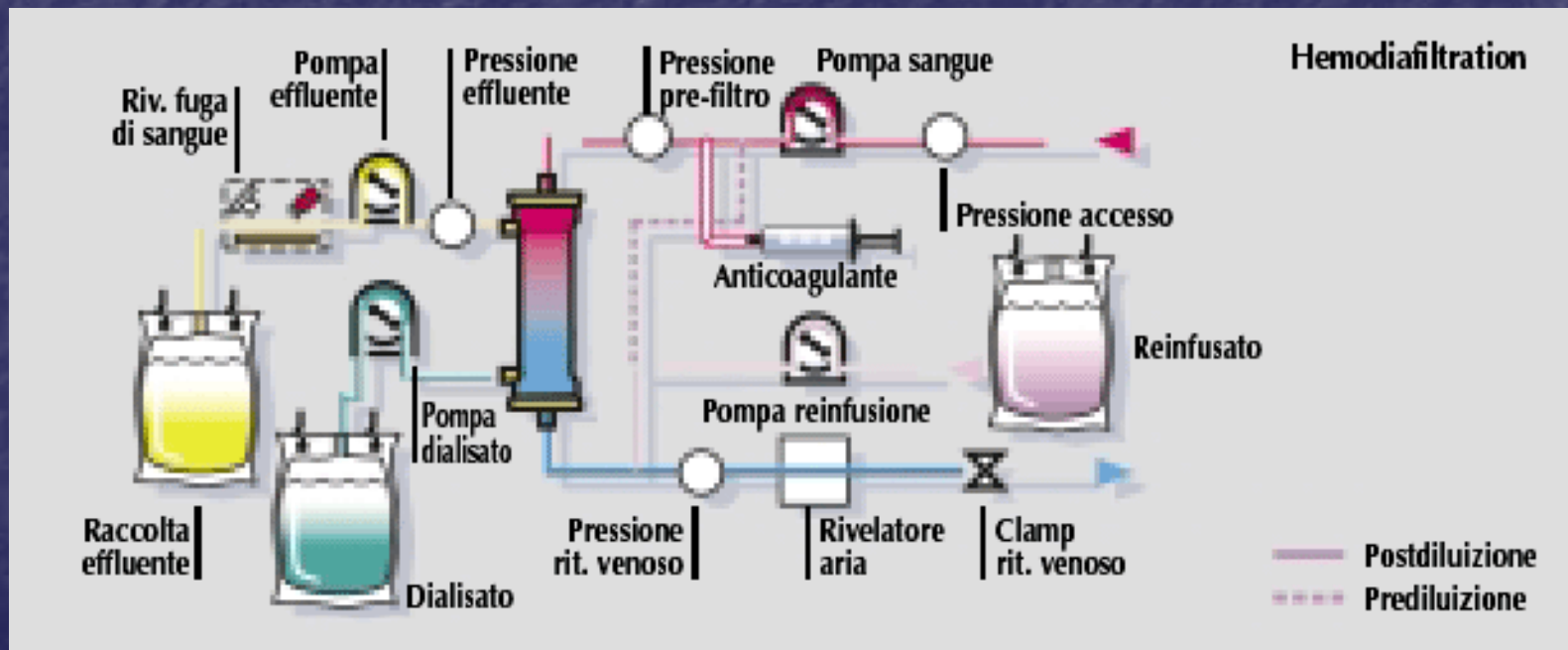
Strategie preventive possibili nella pratica clinica

Emodialisi: metodica dialitica in grado di rimuovere il MdC tramite un meccanismo di tipo diffusivo **ma inefficace nella prevenzione del danno renale.**



Strategie preventive possibili nella pratica clinica

Emodiafiltrazione: metodica dialitica nata dalla combinazione di due processi depurativi, la **diffusione** e la **convezione**.



CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY (CIN)

Strategie preventive possibili nella pratica clinica

Pazienti in trattamento sostitutivo cronico

In questo tipo di pazienti le problematiche maggiori legate alla somministrazione del MdC, sono secondarie agli effetti che l'agente contrastografico ha in sede extrarenale.

Tra questi effetti il più importante è l'**alterazione idroelettrolitica** legata all'osmolalità del MdC.



**iponatriemia e iperkaliemia
traslocazionali**

Strategie preventive possibili nella pratica clinica

Pazienti in trattamento sostitutivo cronico.

Partendo dall'assunto che ci troviamo di fronte a soggetti che hanno ormai perso la funzione renale, l'unico tipo di strategia preventiva che possiamo adottare è finalizzata ad evitare gli effetti extrarenali del MdC.

EMODIALISI ?

Attualmente, secondo le linee guida dell'ESUR la seduta emodialitica post-procedura contrastografica, **non** trova alcuna indicazione.

Cosa fare ?

Strategie preventive possibili nella pratica clinica

I vantaggi di tale protocollo sono molteplici:

- non dializzando nelle ore successive alla iniezione del MdC, si riduce il rischio di sanguinamento dai siti di ingresso dei cateteri;
- il paziente non viene immediatamente sottoposto alla seduta emodialitica in genere stressante;
- si evita una seduta emodialitica che può risultare poco efficiente.

Conclusioni

- La CIN costituisce una complicanza comune e potenzialmente seria della somministrazione intravascolare del MdC.
- I pazienti con insufficienza renale preesistente e diabete mellito sono quelli a maggior rischio.
- Allo stato attuale, la strategia più adeguata per fronteggiare l'insorgere della CIN è una adeguata pre-idratazione.
- Altre strategie come l'uso di un MdC iso-osmolare non ionico e la somministrazione di N-Acetilcisteina, sembrano essere approcci molto promettenti ma sono necessari altri studi per documentare la loro reale efficacia.
- Infine per i soggetti ad alto rischio l'uso dell'emofiltrazione/emodiafiltrazione, può essere ragionevolmente presa in considerazione come valido strumento preventivo.