

Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato

“La flebo intelligente”: una valida strategia nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

Sandra La Rosa¹, Salvatore Vittoria¹, Anna Clementi², Dario Galeano², Fulvio Fiorini³, Antonio Granata²

¹ UOC di Nefrologia e Dialisi, P.O. San Giovanni Paolo II, Sciacca (AG)

² UOC di Nefrologia e Dialisi, P.O. San Giovanni di Dio, Agrigento

³ UOC di Nefrologia, Dialisi e Dietologia, P.O. Santa Maria della Misericordia, Rovigo

The smart drip-feed: a powerful strategy to prevent contrast induced nephropathy

Contrast-induced nephropathy (CIN) frequently affects patients with chronic kidney disease and heart dysfunction, patients older than 65 years and patients with diabetes mellitus, multiple myeloma and sepsis. It is often related to the use of high doses of contrast medium. Vasodilators and antioxidant drugs may have positive effects on the prevention of this clinical condition. One of the most important strategies for the prevention of contrast induced nephropathy is an adequate hydration of the patient, with subsequent intravascular volume expansion, renin-angiotensin system suppression, reduced vasoconstriction and renal hypoperfusion. Anyway, an active diuresis is the most important condition for the prevention of CIN. A new system, called RenalGuard[®], has been recently proposed to prevent acute kidney injury secondary to the administration of the contrast medium. In this review, we have analyzed the different strategies in the prevention of CIN and the use of RenalGuard[®] system.

Keywords: Acute renal injury, Chronic renal failure, Contrast induced nephropathy, Prevention



Sandra La Rosa

Introduzione

Il primo caso di nefropatia da mezzo di contrasto iodato (CIN) è stato diagnosticato circa 60 anni fa in un paziente al quale era stato somministrato un mezzo di contrasto a elevata osmolalità (1). Da allora, le numerose modifiche della struttura chimica del mezzo di contrasto (M_dC) e i progressi nelle tecniche di *imaging* pesante hanno permesso l'utilizzo di dosi sempre minori di mezzo di contrasto, con conseguente riduzione degli effetti collaterali. È noto che alla patogenesi della CIN contribuiscono sia l'effetto tossico diretto del M_dC sulle cellule dell'epitelio del tu-

bulo renale sia la sua capacità di indurre vasocostrizione con conseguente ipoperfusione renale (2). Diversi sono stati gli approcci terapeutici utilizzati per la prevenzione del danno renale da M_dC, tra cui numerosi farmaci (N-acetilcisteina, Acido Ascorbico, Bicarbonato di Sodio, ecc.), ma nessuno di questi ha eliminato il rischio di nefropatia. Si è cercato di rimuovere il mezzo di contrasto dal sangue con l'emodialisi e l'emofiltrazione con limitato successo rispetto alle risorse utilizzate. Al contrario, risultati incoraggianti sono stati ottenuti mediante l'espansione del volume circolante. Sebbene non siano numerosi i *trial* prospettici e randomizzati a tal riguardo, l'incidenza di nefropatia è risultata inferiore in caso di un maggiore carico orale di acqua (3), di infusione di soluzione fisiologica rispetto al carico orale di acqua (4) e di idratazione per via endovenosa (e.v.) rispetto a condizioni di disidratazione (5). Questi studi dimostrano l'importanza del mantenimento dell'euvolemia e, successivamente, dell'incremento dell'*output* urinario.

Il mantenimento dell'euvolemia potrebbe ridurre l'attività del Sistema Nervoso Simpatico e del Sistema Renina-Angiotensina, riducendo, così, la vasocostrizione renale indotta dal M_dC. L'incremento della diuresi potrebbe essere indicato per diluire la concentrazione del mezzo iodato all'interno del lume tubulare renale e per ridurre il tempo di contatto con le cellule tubulari renali. Sia l'espansione del volume che l'aumento del-

Accepted: October 20, 2015

Published online: January 8, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Antonio Granata
Via F. Paradiso 78/a
95024 Acireale (CT)
antonio.granata4@tin.it

la diuresi sono associati a una maggiore resistenza all'insulto ossidativo (6). È necessario un *output* urinario superiore a 250 mL/ora per ottenere valori stabili di creatinina. Tuttavia, questo volume urinario è estremamente difficile da ottenere nella pratica clinica senza che si abbia una deplezione del volume circolante. Obiettivo della presente *review* è quello di porre l'attenzione su un dispositivo medico capace di assicurare un elevato volume urinario mantenendo l'euvolemia.

Dispositivo

Sono stati eseguiti numerosi studi (7-9) allo scopo di ridurre l'incidenza di CIN. L'utilizzo di mannitolo o di furosemide ha determinato un aumento dell'incidenza di insufficienza renale da MdC (7-9). Lo studio PRINCE è stato condotto su 98 pazienti affetti da malattia renale cronica moderata-severa (GFR 31.8 ± 11.6 mL/min) sottoposti ad angioplastica coronaria. Mannitolo e furosemide venivano somministrati in base alle caratteristiche emodinamiche del paziente e in maniera ponderata. L'*output* urinario si correlava con la creatinina sierica nelle 48 h successive all'esame: maggiore era la diuresi minore era l'aumento della creatinina sierica. L'incidenza di CIN era significativamente maggiore (41%) nei pazienti con una diuresi <150 mL/ora rispetto a quelli con una diuresi >150 mL/ora (16.2%) (10). Al fine di consentire un'adeguata diuresi mantenendo l'euvolemia, è stato recentemente sviluppato dalla PLC Medical Systems (Milford, Massachusetts) il *RenalGuard*[®] system, un dispositivo capace di garantire un valido *output* urinario pur mantenendo una condizione di euvolemia. La "flebo intelligente" è costituita da una *console* di comando, da un sacco di raccolta dell'urina collegato a un catetere vescicale e da un *set* per infusione e.v.; il *set* per infusione e.v. è collegato a una pompa di infusione controllata da un *computer*, che è anche in grado di misurare la quantità dell'urina prodotta dal paziente (Fig. 1).

La pompa di infusione associa l'idratazione e.v. del paziente alla sua diuresi stimolata dalla somministrazione di un bolo di diuretico. In questo modo, il sistema è in grado di mantenere un perfetto equilibrio tra una valida diuresi e la quantità di soluzione fisiologica infusa in una vena periferica. Nello stesso tempo, l'idratazione controllata previene l'eventuale ipovolemia secondaria all'aumentata diuresi che potrebbe incrementare il rischio di insufficienza renale acuta. Durante il trattamento, il paziente riceve un volume di idratazione notevolmente superiore a quello che è utilizzato normalmente, senza incorrere nel pericolo di sovraccarico idrico con conseguente scompenso cardiocircolatorio acuto. A questo proposito, le attuali Linee Guida cardiologiche raccomandano la somministrazione e.v. nelle 12 ore precedenti e nelle 12 ore dopo la procedura angiografica di soluzione fisiologica alla velocità di 1 mL/kg/ora e di 0.5 mL/kg/ora, nel caso in cui il paziente presenti una ridotta *performance* cardiaca. Si tratta, pertanto, di un'idratazione "prudenziale", più sicura che efficace.

Con "la flebo intelligente", la quantità di urine prodotta nel sacchetto raccogliatore verrà sostituita con della soluzione fisiologica infusa al paziente, in volume uguale. Il protocol-



Fig. 1 - Dispositivo *RenalGuard*[®].

lo prevede la somministrazione di un piccolo bolo iniziale di soluzione fisiologica (circa 3 mL/kg) in 20-30 min, seguito da una piccola dose di furosemide (0.25 mg/kg) somministrata per via endovenosa. In questo modo, la diuresi può aumentare fino a 500-600 mL/h in circa 60 min e può essere mantenuta per 6 ore, generalmente senza la somministrazione di dosi aggiuntive di diuretico. Al paziente viene somministrata la prima dose di contrasto quando la diuresi supera i 300 mL/h (Fig. 2). L'adattamento dell'*output* urinario con l'*input* di soluzione fisiologica e.v. continua fino a 4 ore dopo l'esame angiografico.

I pazienti trattati con la "flebo intelligente" ricevono un'idratazione media complessiva di circa 4 litri in sei ore, mentre quelli sottoposti a idratazione *standard* ricevono 1.7 litri in 24 ore. Pertanto, questa strategia permette di effettuare un'idratazione doppia rispetto a quella normale e in un tempo quattro volte più breve, il tutto in completa sicurezza per il paziente.

Non tutti i pazienti sono candidati all'utilizzo del dispositivo *RenalGuard*[®], ma soltanto quelli ritenuti a rischio di sviluppare la nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). Il punteggio di rischio proposto da Mehran et al. è uno strumento efficace e molto utile per la valutazione del rischio individuale (11). L'insufficienza renale cronica rappresenta il più importante fattore di rischio: un filtrato glomerulare <60 mL/min/1.73 m² identifica il paziente con un alto rischio di CIN. L'incidenza di CIN aumenta anche in presenza di ipotensione, scompenso cardiaco con-

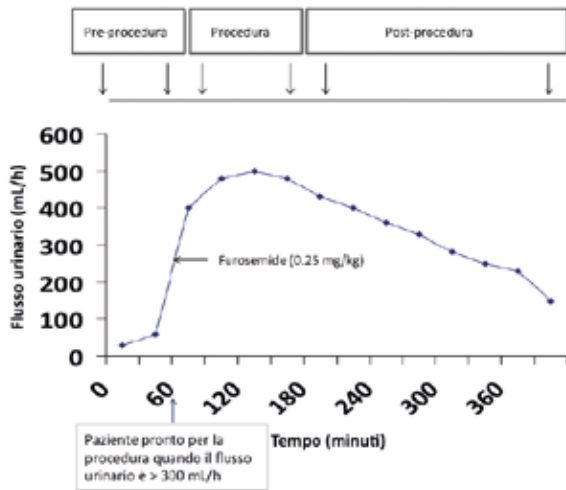


Fig. 2 - Procedura per l'uso del *RenalGuard*® in pazienti che devono essere sottoposti ad angiografia.

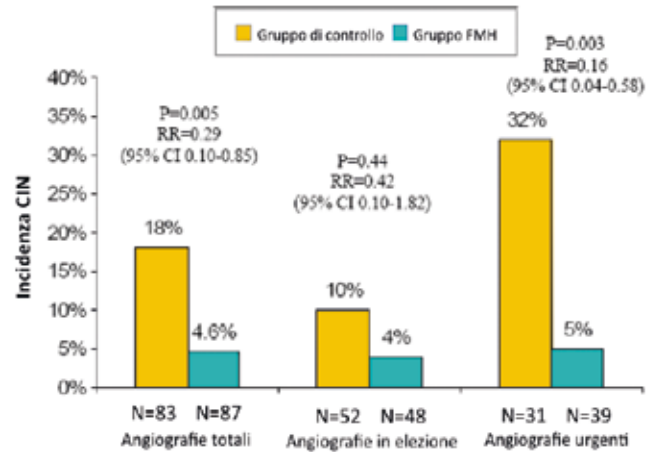


Fig. 4 - Studio Mythos. Incidenza di CIN in tutti i pazienti dello studio e in quelli sottoposti a procedura coronarografica in elezione o in urgenza. FMH: furosemide con combinata idratazione (ottenibile con il sistema *RenalGuard*®).

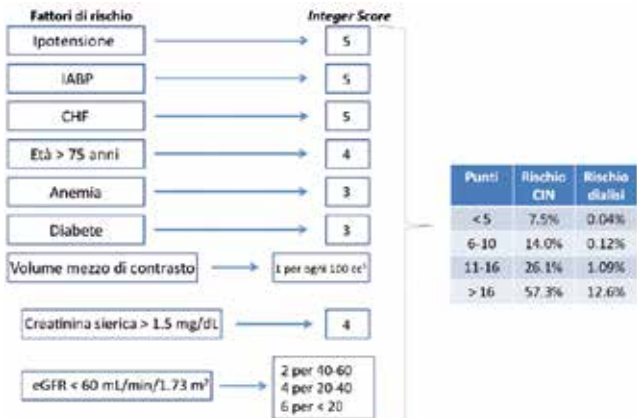


Fig. 3 - Schema per definire il rischio di CIN (CIN: Contrast Induced Nephropathy; IABP: Intra Aortic Balloon Pump; CHF: Congestive Heart Failure).

gestizio, età avanzata (>75 anni) e diabete mellito. Lo schema Mehran prevede, per uno score superiore a 16, un rischio di CIN del 57.3% e di dialisi del 12.6% (Fig. 3).

Inizialmente, il dispositivo *RenalGuard*® è stato utilizzato solamente nei pazienti che dovevano essere sottoposti a un esame angiografico; successivamente è stato utilizzato anche per altre procedure, come, per esempio, per interventi di sostituzione valvolare. I risultati dei diversi trial sono discussi di seguito.

Principali trial sul *RenalGuard*®

Studio Pilot (US) (12)

Si tratta del primo studio ad aver utilizzato il dispositivo *RenalGuard*®. Sono stati arruolati 23 pazienti con una media di GFR

di 41 mL/min sottoposti a procedura coronarografica con una media di 184 mL di mezzo di contrasto. Il 35% dei pazienti era affetto da diabete mellito. I pazienti hanno ricevuto una dose media di 39 mg di furosemide durante il periodo di funzionamento del sistema. La CIN (identificata con l'aumento della creatinina del 25% o di 0.5 mg/dL nelle 48-60 ore successive) si è verificata nel 9% dei pazienti. Non sono state rilevate alterazioni elettrolitiche. Non sono stati riportati eventi avversi. Lo studio Pilot ha dimostrato per la prima volta l'affidabilità di questo sistema, in grado di adeguare l'idratazione e.v. del paziente all'output urinario.

Mythos (Italia) (13)

In questo studio, sono stati arruolati 176 pazienti con un GFR di base <60 mL/min/1.73m². I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: un gruppo trattato con la semplice idratazione (1 mL/kg/h di soluzione fisiologica nelle 12 h prima della procedura angiografica e nelle 12 ore successive) e un gruppo trattato con *RenalGuard*® (carico di soluzione fisiologica di 250 mL, seguito da furosemide 0.5 mg/kg e continua idratazione per le 4 ore successive alla procedura angiografica). L'endpoint primario era l'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto. Il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale avevano delle caratteristiche di base simili in termini di funzione renale (41 versus 38 mL/min rispettivamente), di performance cardiaca (FE: 52% versus 51%), di volume di contrasto usato (158 versus 181), di presenza di diabete (35% versus 44%) e di uso di farmaci. L'angioplastica coronarica è stata effettuata nel 59% dei pazienti. L'endpoint primario (CIN) è stato osservato nel 18% dei pazienti del gruppo di controllo e nel 4.6% dei pazienti trattati con *RenalGuard*® (p = 0.005) (Fig. 4) e, inoltre, è stato osservato rispettivamente in elezione, con una percentuale del 10% rispetto al 4% dei pazienti trattati con dispositivo *RenalGuard*®, e in urgenza, con una percentuale del 32% rispetto al 5% dei pazienti trattati con dispositivo *RenalGuard*®.



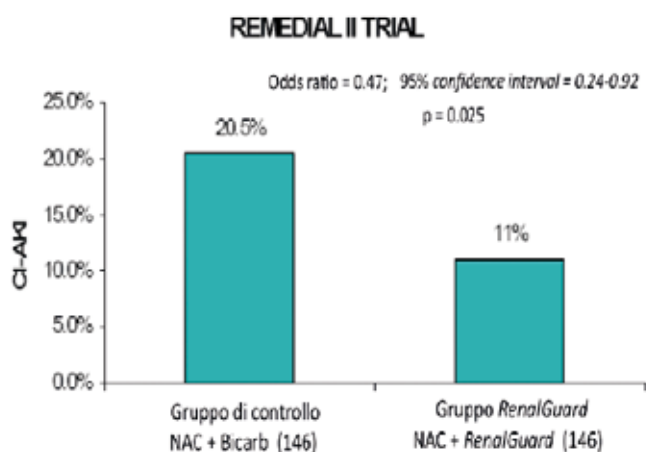


Fig. 5 - I migliori risultati sono stati ottenuti nel gruppo trattato con RenalGuard® rispetto al gruppo di controllo (CIN: 2.7% versus 13% rispettivamente): inoltre, il 50% dei pazienti del gruppo trattato con RenalGuard® che hanno sviluppato la CIN aveva un flusso urinario <300 mL/h durante la terapia. In particolare, 11 dei 16 pazienti (75%) che nel gruppo trattato con RenalGuard® sono andati incontro a CIN avevano un flusso urinario medio di 150 mL/h.

La principale complicanza post-procedura è stata rappresentata dall'edema polmonare acuto, che si è verificato nel 12% dei pazienti del gruppo di controllo e nel 6% dei pazienti trattati con il RenalGuard® ($p = 0.15$).

Remedial II (Italia) (14)

Studio condotto da 4 Centri Italiani, su 292 pazienti con un GFR di base <30 mL/min/1.73 m² con un Mehran score <11. I pazienti sono stati randomizzati in un gruppo di controllo trattato con N-acetilcisteina (circa 6 gr in totale) e bicarbonato di sodio (1.5 mEq/kg) e in un gruppo trattato con N-acetilcisteina (1.5 gr a procedura) e RenalGuard® (250 mL di soluzione fisiologica, furosemide 0.25 mg/kg e terapia reidratante per le 4 ore successive alla procedura angiografica). L'endpoint primario era l'incremento ≥ 0.3 mg/dL della creatinina dopo 48 h dalla procedura. Il gruppo di controllo e il gruppo trattato con il RenalGuard® presentavano le stesse caratteristiche in termini di funzione renale (32 versus 32 mL/min rispettivamente), funzione cardiaca (FE: 48% versus 46%), volume di contrasto usato (145 versus 135), presenza di diabete (71% versus 69% rispettivamente), età e farmaci praticati. L'endpoint primario (la CIN) era ridotto del 50% nei pazienti del gruppo trattati con il RenalGuard® (Fig. 5).

Modena (Italia) (15)

Sebbene non sia un trial randomizzato e i dati siano stati presentati solo come abstract, questi risultati supportano i trial randomizzati citati precedentemente. In questo studio,

100 pazienti con GFR ≤ 30 mL/min o Mehran score ≥ 11 sono stati arruolati nel protocollo di prevenzione della CIN, che includeva l'emofiltrazione e la terapia con N-acetilcisteina (NAC) e bicarbonato di sodio o RenalGuard®. La CIN (definita con l'incremento di 0.3 mg/dL in 48 h) si è verificata nel 31% dei pazienti sottoposti a emofiltrazione, nel 25% dei pazienti trattati con NAC/Bicarbonato di sodio e solo nel 15% dei pazienti trattati con RenalGuard® ($p = 0.288$). Nessun paziente del gruppo trattato con RenalGuard® ha richiesto la dialisi in ospedale, a differenza del 20% dei pazienti sottoposti a emofiltrazione e del 6% dei pazienti sottoposti a terapia con NAC e bicarbonato.

Sinergy (US)

È in programma un trial americano di importanza cardinale. L'endpoint primario è la CIN, definita come un aumento dei valori di creatinina del 25% o di 0.5 mg/dL entro le 72 ore successive alla procedura angiografica. I pazienti considerati idonei dovranno ricevere almeno 75 mL di MdC durante la procedura angiografica e dovranno avere un GFR tra i 15 e i 45 mL/min o tra i 46 e i 60 mL/min con due fattori di rischio aggiuntivi per l'insorgenza di CIN. Saranno esclusi i pazienti con STEMI entro le 48 h e con classe 3 o 4 NYHA o FE <35%, moderata o severa anemia (hct <27%), insufficienza renale acuta, instabilità emodinamica o severa insufficienza respiratoria. Lo studio metterà a confronto l'uso del RenalGuard® + NAC versus l'uso della soluzione fisiologica (bolo di 3 mL/kg e 1.5 mL durante le 4 h dopo l'angiografia) + NAC. Questo studio prevede di arruolare un minimo di 326 pazienti per mostrare un'assoluta differenza nell'incidenza della CIN. Gli endpoint secondari includono la mortalità a 90 giorni, l'infarto del miocardio, lo stroke, l'insufficienza cardiaca e la necessità di dialisi.

Conclusioni

In considerazione dell'aumento delle procedure diagnostiche e terapeutiche che utilizzano il mezzo di contrasto e delle loro implicazioni prognostiche, il poter beneficiare di dispositivi computerizzati che permettono di infondere liquidi assicurando una volemia costante e una valida diuresi si è dimostrato essere un valido strumento per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). Il dispositivo permette di mantenere costante la concentrazione sierica del sodio durante il periodo del trattamento, consentendo un'escrezione di sodio nelle stesse quantità infuse e, in definitiva, minimizzando il sovraccarico di volume e il conseguente manifestarsi dei sintomi classici dello scompenso. Inoltre, inducendo un alto output urinario e cercando di mantenere una condizione di euolemia, riduce la condizione di nefrotossicità del mezzo di contrasto.

I protocolli usati per la prevenzione della CIN potrebbero trovare, in futuro, un ulteriore utilizzo in particolare: a) nella prevenzione dell'insufficienza renale da agenti chemioterapici come il cisplatino e il metotrexate, le cui Linee Guida per

la somministrazione raccomandano un carico di liquidi e un incremento dell'*output* urinario per ridurre la nefrotossicità (16); b) nella terapia dell'ipercalemia, quando viene ricercata una vigorosa diuresi (17); c) nella prevenzione della disidratazione nei pazienti trapiantati di rene, poliurici, in cui vengono richiesti un attento monitoraggio della diuresi e la consensuale idratazione.

L'utilizzo del sistema computerizzato descritto potrebbe rappresentare, in conclusione, oltre che un'ulteriore arma per la prevenzione della CIN, anche un importante passo avanti nella gestione dei pazienti a rischio.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltof A, et al. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150:297-302.
2. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):14K-20K.
3. Yoshikawa D, Isobe S, Sato K, et al. Importance of oral fluid intake after coronary computed tomography angiography: an observational study. *Eur J Radiol* 2011;77:118-22.
4. Trivedi HS, Moore H, Masr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-34.
5. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomized controlled trial. *Lancet* 2014;24;383(9931):1814-23.
6. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008-15.
7. Dussol B, Morange S, Loundoun A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2120-6.
8. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radio contrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
9. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radio contrast nephropathy. *Nephron* 1992;62:413-5.
10. Stevens MA, McCullough PA, Tobin K, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1393-9.
12. Dorval JF, Dixon SR, Zelman RB, et al. Feasibility study of the RenalGuard balanced hydration system: a novel strategy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Int J Cardiol* 2013;166(2):482-6.
13. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:90-7.
14. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124(11):1260-9.
15. Bertelli L, Politi L, Roversi S et al. Comparison of RenalGuard system, continuous venovenous hemofiltration and hydration in high-risk patients for contrast-induced nephropathy. *JACC* 2012;59(13 Suppl 1):E96.
16. Santoso J, Lucci JA 3rd, Coleman RL, et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:13-8.
17. Suki W, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970;283:836-40.