

GLI INNUMEREVOLI PROBLEMI DEL CARDIOPATICO CON INSUFFICIENZA RENALE

M. Carluccio, M. Galli

Divisione di Cardiologia, Spedali Riuniti ASL 6, Livorno.

L'insufficienza renale cronica (CKD) configura un rischio cardiovascolare dell'ordine di 10-15 volte superiore a quello della popolazione generale, ed il rischio peggiora ulteriormente con l'uremia terminale e la terapia sostitutiva dialitica. La patologia cardiovascolare costituisce la principale causa di morbilità e mortalità non solo nei pazienti con insufficienza renale terminale ma anche in quelli con CKD iniziale, ed il rischio cardiovascolare aumenta progressivamente con l'evoluzione della malattia verso la dialisi. Parallelamente, la CKD è di comune riscontro nei soggetti più anziani con malattia cardiovascolare, e in particolare con cardiopatia ischemica. L'associazione morbosa si caratterizza per una peggior prognosi sia *quoad vitam* che *quoad valetudinem*, stante la maggiore probabilità sia di decesso per malattia cardiovascolare, che di deterioramento dell'insufficienza renale sino alla forma terminale^{1,2}. La frequente coesistenza di altre patologie come l'anemia, l'aumentato rischio emorragico, la disfunzione ventricolare sinistra, l'ipervolemia, l'ipertensione arteriosa, comporta una prognosi sfavorevole. Proteinuria e ridotta filtrazione glomerulare (GFR <60 ml/min x 1.73mq superficie corporea), possono rappresentare i marcatori di una disfunzione endoteliale; flogosi e gravità della malattia vascolare aterosclerotica coesistono spesso con altri fattori di rischio cardiovascolare, e sono fattori prognostici indipendenti sfavorevoli sia nel paziente con cardiopatia ischemica cronica stabile che nei pazienti con sindrome coronarica acuta e con scompenso cardiaco³⁻⁵. In 4159 pazienti con recente infarto miocardico arruolati nello studio CARE, proteinuria e ridotta GFR comportavano un significativo rischio additivo per eventi cardiovascolari e morte cardiovascolare (Hazard Ratio= 2.3) rispetto ai soggetti senza microalbuminuria e conservata funzione renale; la presenza di una delle due condizioni si correlava ad un livello di rischio intermedio (HR rispettivamente 1.6 e 1.4) ed il livello di rischio aumentava con l'aumentare della gravità delle due condizioni⁵.

Le dimensioni del rischio cardiovascolare

Nei pazienti cardiopatici, la presenza di CKD (il 25% dei soggetti ultra settantenni) comporta un rischio di eventi cardiovascolari di 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; la CKD, anche di grado lieve, influenza il rischio di morte, eventi cardiovascolari ed ospedalizzazioni in misura inversamente proporzionale ai valori di GFR ⁸ (Fig. 1). Il condizionamento dei livelli di rischio cardiovascolare riguarda tanto i pazienti affetti da scompenso cardiaco, che quelli con cardiopatia ischemica o comunque sottoposti a chirurgia cardiovascolare ⁷. È verosimile che il ruolo prognostico sfavorevole svolto dalla CKD sia addirittura peggiore di quanto sino ad ora noto, tenuto conto che i pazienti con CKD sono generalmente esclusi dall'arruolamento nei maggiori trial clinici, vista la loro complessa gestione e peggiore prognosi. Mancano consistenti dati derivanti da studi e trial clinici randomizzati e prospettici, e sino a poco tempo fa i dati inerenti alla CKD raccolti negli studi randomizzati erano carenti e spesso limitati alla sola creatinemia di base.

L'aumentato rischio cardiovascolare in presenza di CKD è da attribuire all'età più avanzata, all'elevata prevalenza di fattori di rischio coronarico (ipertensione arteriosa è presente nel 60-95% dei pazienti con CKD, ipertrofia ventricolare sinistra nel 20%, dislipidemia 30-60%, diabete mellito 40%), e all'inadeguato loro trattamento. Negli studi Framingham i soggetti con CKD (GFR < 59 ml/min/1.7 mq nelle donne e <64 ml/min/1.7 mq negli uomini), raggiungevano in modo significativamente peggiore un controllo ottimale sia dei valori pressori (27% vs 45% dei pazienti senza CKD) che di HbA1c (44% vs 59%) ^{8,9}. Il rischio di mortalità cardiovascolare imputabile direttamente alla CKD mostra una correlazione marginale nell'aggiustamento multivariato

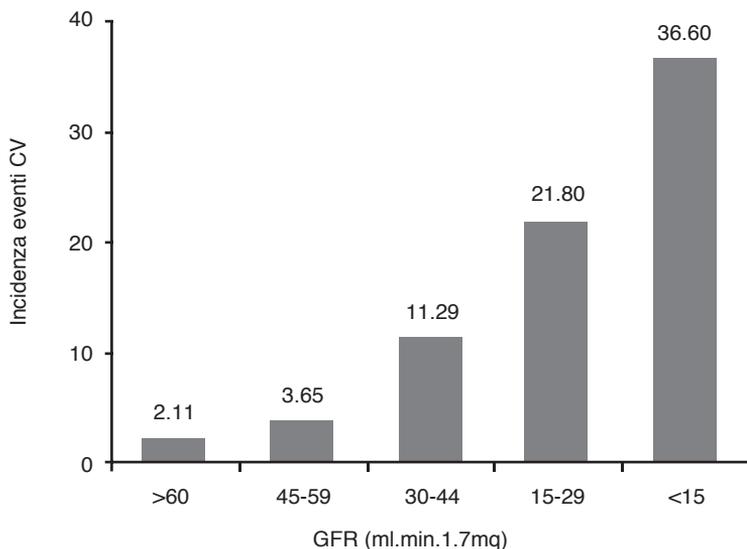


Fig. 1. Eventi cardiovascolari (tasso standardizzato per l'età) in funzione dei valori di filtro glomerulare (GFR) stimato in pazienti adulti ambulatoriali (8).

($p=0.08$)⁹: la disfunzione renale di stadio 3 (GFR<60 ml/min/1.7 mq) aumentava il rischio di malattia cardiovascolare del 20%, e nello stadio 3b (GFR 30 - 50 ml/min/1.7 mq) il rischio aumentava del 50%⁹. La disfunzione renale quindi -anche nello stadio avanzato- non sembra costituire un equivalente di evento cardiovascolare. Nell'associazione tra CKD e rischio cardiovascolare, l'interazione dei fattori di rischio condivisi dalle due patologie sembra invece svolgere il ruolo preponderante: nello studio Framingham Offsprings, è stata documentata una stretta correlazione tra i vari indici di funzione renale (GFR, cystatinaC, microalbuminuria) e grado di aterosclerosi subclinica (valori di calcio coronarico e dell'aorta addominale)⁸. La stessa microalbuminuria, predittore indipendente della malattia cardiovascolare in vari studi e proposto come marker di disfunzione endoteliale, all'analisi multivariata non correla con calcio vascolare. Gli score di Framingham, in presenza di CKD sottostimano livelli di rischio CV⁴: i fattori di rischio tradizionali interagiscono sinergicamente con i fattori propri della malattia renale (alterata omeostasi di calcio e fosfato, elevati livelli di paratormone e di omocisteinemia, anemia, ipertrofia ventricolare sinistra, infiammazione, stato pro-coagulativo), accelerando il processo di disfunzione endoteliale e aterosclerosi con calcificazioni e disfunzione miocardica.

Il paziente infartuato con CKD

CKD è documentabile nel 30% dei pazienti con infarto miocardico acuto, e comporta un aumento indipendente della mortalità: in presenza di insufficienza renale terminale, la mortalità a 2 anni è addirittura del 50%³. Nello studio VALIANT⁴, in pazienti con infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra, la mortalità e gli eventi cardiovascolari non fatali aumentavano con il ridursi dei valori di GFR. Al di sotto di 80 ml/min/1.7 mq ogni riduzione di 10 ml/min di filtrato comportava un incremento del rischio relativo di 1.1 (Fig. 2). In questo sottostudio, gli indici ecocardiografici di funzione sistolica e di riempimento ventricolare non correlavano con la funzione renale¹⁰, al contrario degli indici indiretti di "stiffness" diastolica (volumetria atriale sinistra, indici di massa ventricolare sinistra) e che comportavano una prognosi peggiore. Il sospetto che una disfunzione diastolica - probabilmente antecedente all'evento coronarico - condizioni l'aumentato rischio di morte e scompenso è anche corroborato dall'elevata prevalenza nei pazienti con CKD di quelle patologie (ipertensione arteriosa e diabete mellito) associate ad aumento della massa miocardica, di fibrosi con patologia del microcircolo e fenomeni di rimodellamento ventricolare sinistro prognosticamente sfavorevole¹¹.

L'anemia, spesso associata alla CKD, tende ad indurre un circolo iperdinamico e ad aumentare il lavoro cardiaco. A questo spesso si somma un cronico aumento del post-carico (pressione sistolica elevata) e la conseguente ipertrofia miocardica. La patologia diffusa e peculiare del macrocircolo coronarico (pareti vasali grossolanamente ispessite, fibrotiche, con marcata calcificazione della tunica media, estese lesioni aterosclerotiche intimali ostruenti il lume), la ridotta distensibilità dei vasi di conduttanza e le importanti alterazioni reologiche conseguenti (incremento della pressione sistolica, decremento della diastolica, incremento della pulsatilità del flusso) comportano una marcata disfunzione dell'autoregolazione del microcircolo distrettuale. In queste con-

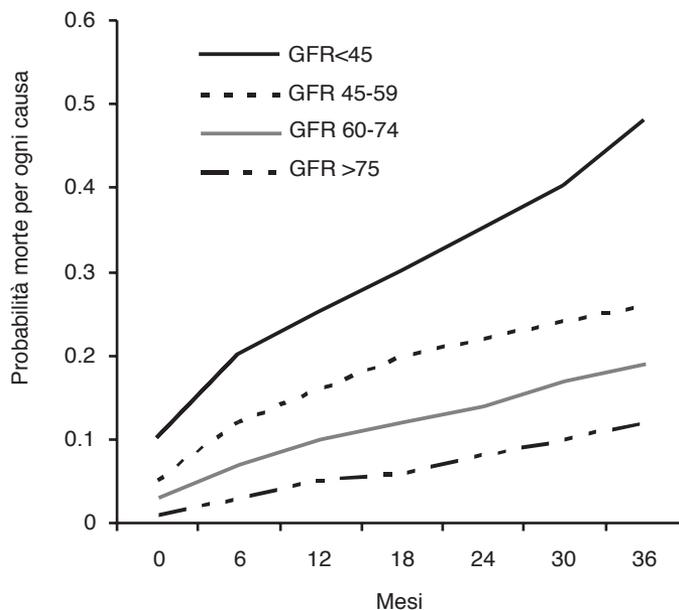


Fig. 2. Stime Kaplan-Meier dei tassi di mortalità totale a 3 anni in pazienti con infarto miocardico in funzione dei valori di filtrato glomerulare (GFR) (4).

dizioni, la perfusione miocardica sottoendocardica già spesso compromessa, lo è particolarmente in occasione di repentine variazioni della pressione arteriosa diastolica su base iatrogena.

Nel paziente con CKD, il riscontro di aumentati valori plasmatici di troponina (“troponinismo”) rappresenta il più delle volte un irrisolvibile dilemma diagnostico. Il rimodellamento sfavorevole nell’ipertrofia ventricolare, gli elevati livelli di stress emodinamico e l’ischemia miocardica silente, – eventi frequenti nei pazienti nefropatici – così come le oscillazioni elettrolitiche dei pazienti dializzati si associano a rilascio cronico di biomarkers cardiaci (prevalentemente troponine) ¹². Un incremento di troponina non è predittore specifico di coronaropatia, ed in un terzo dei casi gli angiogrammi sono infatti normali ¹², mentre risulta un potente predittore di cardiomiopatia uremica e di mortalità CV ¹¹. I pazienti con CKD e dolore toracico, rappresentano un gruppo a elevato rischio (eventi a 30 giorni pari al 40%): l’ospedalizzazione di questi pazienti è fortemente indicata.

Il problema dell’anemia e l’aumentato rischio emorragico: implicazioni terapeutiche

L’anemia è di frequente riscontro nel paziente cardiopatico con CKD, soprattutto se con insufficienza cardiaca: valori di emoglobina <12 g/dl sono presenti in almeno 1/3 di questi pazienti, e l’anemia è tanto più grave quanto più severo è il quadro clinico dello scompenso ¹⁶⁻¹⁷. L’impatto prognostico

dell'anemia nei pazienti scompensati risulta particolarmente negativo nell'età avanzata. In studi retrospettivi la correzione dell'anemia con eritropoietina in combinazione con somministrazione di ferro nei pazienti con cardiopatia e CKD si è associata ad un miglioramento della funzione cardiaca e renale.

L'anemia è generalmente imputabile alla ridotta eritropoiesi prevalentemente correlata al deficit di eritropoietina, e a deficit di ferro secondario alle perdite di sangue per le ripetute indagini di laboratorio, al ridotto apporto dietetico, ai sanguinamenti gastrointestinali. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la genesi iporigenerativa dell'anemia oltreché alla carenza di eritropoietina è anche da mettere in relazione agli effetti di alcune citochine infiammatorie (TNF, IL-6). Nel caso del paziente in trattamento dialitico, la ritenzione di sangue nel filtro e nelle linee dialitiche, la carenza di vitamina B12 e di acido folico, scarsamente assorbite a livello intestinale, l'iperparatiroidismo e gli aumentati valori plasmatici di beta 2 microglobulina, omocisteina e di alluminio (conseguenza di molti anni di assunzione di farmaci antiacidi usati per ridurre la fosforemia, o per la presenza di tale metallo nelle acque usate per la dialisi) deprimono ed inibiscono ulteriormente l'eritropoiesi, a fronte di una ridotta vita media dei globuli rossi causata da emolisi da tossine uremiche ed impurità presenti nel bagno di dialisi (rame, nitrati, cloro ecc.).

Nei pazienti con cardiopatia ischemica e CKD, i sanguinamenti sono aggravati dall'alterazione della funzione delle piastrine e da anomalie dell'interazione tra le piastrine e la parete dei vasi. Di fatto, in questi pazienti si tende a sottoutilizzare il trattamento con farmaci antiaggreganti ed anti-trombotici: la letteratura scientifica è povera di dati dirimenti circa sostanziali differenze di beneficio della terapia antitrombotica del paziente con coronaropatia e CKD rispetto ai soggetti con normale funzione renale. In un recente studio inglese, la somministrazione di 100 mg/die di aspirina in pazienti con severa insufficienza renale (GFR <30 ml/min) ha comportato un netto aumento di sanguinamenti minori rispetto alla popolazione di controllo (15% vs 5%) ma non di sanguinamenti maggiori¹⁸. Nel caso dei farmaci inibitori il recettore glicoproteico piastrinico IIb/IIIa, sicuramente ne è stato documentato un marcato aumento del rischio di sanguinamento maggiore in pazienti con CKD e sindromi coronariche acute (il doppio rispetto alla popolazione di controllo), a fronte di una preservata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari a 6-12 mesi^{19,20}.

Lo scompenso cardiaco nel paziente con CKD

L'incidenza di scompenso cardiaco (CHF) ed insufficienza renale è in continua crescita nel mondo occidentale, a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento di diabete ed obesità. Nel 60% dei soggetti con CHF la disfunzione renale è di grado almeno lieve (GFR < 90 ml/min); GFR < 50 ml/min o valori di creatininemia >1.5 mg/dl sono presenti nel 20-40% dei casi^{21,22}. Il valore prognostico sfavorevole della CKD nel paziente scompensato comporta un aumento di mortalità dell'1% per ogni millilitro di riduzione di GFR, ed un incremento di mortalità del 15% per ogni aumento di creatinina dello 0.5 mg/dl²¹.

Il rene è dotato di meccanismi di autoregolazione che mantengono costante il flusso sanguigno renale al di là delle oscillazioni pressorie, mantenendo una normale funzione renale, quali il meccanismo miogeno (sensibile a

meccanismi idrostatici), il feed-back tubulo-glomerulare (sensibile a stimoli metabolici) e i vasa recta della midollare responsabili della natriuresi pressoria. Un parenchima renale cui siano venuti meno i meccanismi di autoregolazione per patologia intrinseca è particolarmente vulnerabile alle variazioni di volemia e di pressione di perfusione tipiche dello scompenso cardiaco. La terapia diuretica intensiva può nel tempo condurre ad un peggioramento della funzione renale sia per l'ipovolemia secondaria a deplezione idrosalina indotta, che per la riduzione del flusso sanguigno renale e l'incremento della pressione venosa centrale secondario all'aumento della pressione atriale destra e al rigurgito tricuspide. Il deterioramento della funzione renale è più frequente nei pazienti trattati con l'associazione di diuretici e ACE inibitori.

Di contro, con la progressione dell'insufficienza cardiaca, è comune la necessità di innalzare le dosi di diuretico per ottenere il controllo dei sintomi e dell'edema. La resistenza ai diuretici è considerata un indicatore di prognosi negativa e può dipendere dalla riduzione cospicua del numero dei nefroni funzionanti, dall'eccessiva stimolazione adrenergica del sistema renina-angiotensina e dell'ormone anti-diuretico ADH, così come dall'inadeguato assorbimento intestinale dei diuretici e dagli effetti nefrotossici delle terapie farmacologiche concomitanti, spesso auto-prescritte, come nel caso dei FANS. Alte dosi di diuretici hanno dimostrato di aumentare la mortalità. Nei casi di resistenza alla terapia diuretica va considerata l'opzione della ultrafiltrazione: nello scompenso moderato-severo essa è in grado di ridurre il volume circolante e migliora i segni e sintomi di congestione in misura più ampia della terapia diuretica. A differenza dei diuretici dell'ansa, essa non influenza sfavorevolmente l'assetto umorale: se effettuata a velocità di filtrazione non aggressive, aumenta il volume urinario e ripristina la responsività alla terapia diuretica ²².

La relazione tra lo scompenso cardiaco e la disfunzione renale sembra ben più complessa della sola interazione emodinamica. Nello studio ESCAPE, i parametri emodinamici di base (pressione atriale destra, pressione di incuneamento polmonare, indice cardiaco e resistenze vascolari sistemiche) non correlavano con evoluzione della funzione renale e la prognosi a 6 mesi ²³. In particolare, una strategia terapeutica guidata dal cateterismo polmonare al fine di ottimizzare emodinamica e perfusione d'organo, non si associava ad un miglioramento della funzione renale né ad un miglior outcome. La mancata correlazione tra resistenze periferiche e outcome renale mette in discussione il reale impatto della riduzione del post-carico da parte dei farmaci vasodilatatori nella compromissione del flusso renale. Una etiologia meramente "pre-renale" (l'ipovolemia da over-diuresi, l'eccessiva vasodilatazione ed il ridotto flusso anterogrado) non appare allora il determinante principale della disfunzione renale in corso di scompenso cardiaco. Il peggioramento della funzione renale sarebbe invece imputabile alla malattia renale sottostante, che in presenza delle sfavorevoli variazioni circolatorie tipiche del paziente con CHF, impedirebbe un adeguato compenso. Il diabete mellito, l'età avanzata e soprattutto l'ipertensione arteriosa responsabili della CKD "intrinseca", aumentano la probabilità che alterati meccanismi di autoregolazione del flusso renale accentuino negativamente il peso dell'emodinamica, del milieu neuro-umorale e della terapia.

Se è noto l'impatto prognostico dei valori di funzione renale al momento dell'ospedalizzazione per scompenso e alla dimissione, più controverso è inve-

ce il valore dell'incremento intercorrente di creatinina, presente in almeno il 30% dei pazienti e che risente in maggior misura della terapia diuretica somministrata in acuto ²². Il "gradiente" di peggioramento intra-ospedaliero del GFR non sembra influenzare il rischio di eventi nei 6 mesi successivi ²³. Questo ci sembra avere importanti implicazioni cliniche, stante l'abituale prassi di ridurre la diuresi e sospendere farmaci "salva-vita" quali gli ACE-inibitori, in presenza di un peggioramento della funzione renale. Quest'ultima è inevitabile, e va solo interpretata come marker di malattia renale sottostante, e non come indicatore terapeutico.

Le barriere prescrittive nella disfunzione renale

A fronte del marcato aumento del rischio cardiovascolare associato all'insufficienza renale significativa, una sorta di "nichilismo terapeutico" investe i pazienti con CKD. I pazienti cardiopatici con CKD si caratterizzano spesso per uso sub-ottimale di farmaci efficaci e dei loro dosaggi. L'esclusione dai trial clinici dei pazienti con insufficienza renale significativa, l'esiguità di studi controllati di efficacia/sicurezza in pazienti con CKD, la focalizzazione dei nefrologi su sintomi e problemi specifici della patologia renale a scapito del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare si traducono in un ridotto utilizzo di farmaci cardio-protettivi (ASA, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine) persino nel paziente con infarto miocardico o con scompenso cardiaco. Le incertezze sul profilo di sicurezza-efficacia delle procedure di rivascolarizzazione e delle terapie antitrombotiche, a fronte dell'elevato rischio di sanguinamento nel paziente con CKD avanzata, concorrono alla gestione "passiva" del rischio cardiovascolare nel nefropatico ¹³. Dati provenienti da studi osservazionali hanno addirittura generato diffuse false convinzioni circa un effetto "deleterio" di bassi valori pressori e di colesterolo nel paziente con malattia renale avanzata. Al contrario, nello studio Framingham Offspring, un ottimale controllo della pressione arteriosa (<130/80 mmHg) si traduceva in significativa riduzione (del 30-40%) degli eventi renali e CV anche nella popolazione anziana ⁸. Nel trial TNT ¹⁴, la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari con alti dosaggi di atorvastatina è stata del 32% nei pazienti con CKD lieve-moderata versus 15% in soggetti con GFR normale. Un chiaro beneficio protettivo di alti dosaggi di atorvastatina non è stato invece rilevato in pazienti emodializzati ¹⁵.

La rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con CKD

Nel cardiopatico con CKD, un danno lieve della funzione renale causa un'accelerazione importante della progressione dell'aterosclerosi: la coronaropatia di questi pazienti si caratterizza per la presenza di lesioni multiple e più spesso estesamente calcifiche. Le procedure di rivascolarizzazione percutanea nei pazienti con CKD si caratterizzano per una maggior complessità tecnica, stante la sfavorevole anatomia, e per risultati meno favorevoli, sia in termini di complicanze procedurali che a distanza; in questi pazienti, inoltre, è maggiore l'incidenza di ristrenosi rispetto alla popolazione di controllo ^{24,25}. L'utilizzo degli stent ha notevolmente migliorato i risultati della PCI nei pazienti con CKD. Le informazioni circa sicurezza ed efficacia dell'uso degli stent me-

dicati nei pazienti con CKD sono ancora limitate. In un recente studio retrospettivo relativo ad oltre 4000 pazienti, l'utilizzo degli stent medicati si è associato ad una significativa riduzione di eventi sfavorevoli a 1 anno (25.5 vs 57.3% nei pazienti trattati con stent "nudi", $p=0.01$)²⁶.

Le caratteristiche anatomiche dei vasi coronarici dei pazienti con CKD, l'estensione anche periferica delle calcificazioni coronariche e le più frequenti complicanze postoperatorie configurano uno scenario particolarmente sfavorevole anche alla rivascolarizzazione chirurgica. Vi è una correlazione diretta tra valori di creatininemia e mortalità operatoria (mortalità operatoria del 7.1% nei pazienti con creatinina clearance compresa tra 30 e 59 ml/min rispetto all'1% dei soggetti con creatinina clearance >60 ml/min), così come per frequenza delle complicanze operatorie e durata della degenza²⁷.

Una disfunzione renale severa dopo rivascolarizzazione coronarica chirurgica - oggi di frequente riscontro per l'aumentato numero di pazienti anziani ad elevato rischio che accedono alla cardiochirurgia - ha importanti implicazioni in termini di morbilità e di mortalità: una riduzione di GFR di 10 ml/min si associa ad un aumento di rischio di morte del 14%²⁷, e l'aumento della mortalità a 90 giorni sembra proporzionale all'entità del peggioramento della funzione renale, responsabile del 20% delle dialisi post-operatorie. Vari algoritmi sono stati sviluppati per predire il rischio di insufficienza renale grave e che tengono conto sia dei fattori emodinamici e grado di perfusione d'organo durante la procedura chirurgica (valori pressori medi intraoperatori, uso di inotropi e devices di assistenza circolatoria) che intrinseci alla funzione d'organo pre-esistente (indici di alterazione nelle resistenze e flusso reno-vascolari). La pressione perfusoria, ed in particolare la *Pulse Pressure* (differenza tra pressione media sistolica e diastolica, indice di stiffness di parete e della velocità di ritorno dell'onda sfigmica, e marker sensibile di patologia vascolare occulta) svolgono un ruolo chiave nel mantenimento della funzione renale: elevati valori di stiffness e di post-carico riducono la pressione diastolica di perfusione cardio-renale, e sono predittori indipendenti di eventi sfavorevoli²⁸.

I risultati degli studi retrospettivi che hanno confrontato le varie modalità di rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con cardiopatia ischemica e CKD indicano che, analogamente a quanto osservato nella popolazione generale, la rivascolarizzazione chirurgica sia più vantaggiosa, a causa della maggiore necessità di re-interventi dopo PCI. Mancano tuttavia validi dati prospettici da studi randomizzati nei pazienti con CKD, le casistiche analizzate appaiono abbastanza datate e nessuna correzione statistica può correggere e bilanciare i risultati per le variabili cliniche e di comorbilità che possono aver influenzato la scelta del trattamento chirurgico o percutaneo. Le frequenze di eventi sfavorevoli a breve e medio termine ed i valori di rischio appaiono marcatamente maggiori rispetto a quanto osservato in popolazioni di pazienti non selezionati per CKD^{29,30}. La scelta della terapia più idonea nel paziente con CKD deve attentamente valutare rischi clinici e procedurali nel singolo paziente, tenuto conto anche del contesto clinico e dell'esperienza del centro e degli operatori nello specifico. Sebbene i rischi delle procedure diagnostiche invasive e della rivascolarizzazione coronarica sia percutanea che chirurgica risultano più elevati e pur in assenza di evidenze definitive da trial specifici di sicurezza ed efficacia nel paziente con CKD, la Task Force della National Kidney Foundation per le malattie cardiovascolari raccomanda, nel cardiopati-

co con CKD, l'adozione di indirizzi diagnostici e terapeutici sostanzialmente simili a quelli utilizzati nella popolazione generale¹³. La scelta del percorso diagnostico e terapeutico dovrebbe essere sempre adattata alle caratteristiche cliniche ed al rischio procedurale del singolo paziente, e l'eventuale presenza di stenosi dell'arteria renale dovrebbe essere sempre considerata ed esclusa, almeno con tecniche non invasive.

La malattia nefrovascolare e la rivascolarizzazione percutanea dell'arteria renale

La nefropatia ischemica spesso sottostimata, è una causa non rara di insufficienza renale, così come di ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco. La malattia, il più delle volte per patologia ostruttiva dell'ostio o del tratto prossimale dell'arteria renale, ha decorso cronico e subdolo. In pazienti con cardiopatia ischemica, aterosclerosi pluridistrettuale e CKD andrebbe sempre verificata ed esclusa la possibilità di una stenosi concomitante anche dell'arteria renale. La rivascolarizzazione dell'arteria renale può consentire un soddisfacente recupero della funzione renale o una sua stabilizzazione; stante la assai sfavorevole attività endocrina di un rene funzionalmente escluso ("grinzoso"), ne andrebbe inoltre considerata l'exeresi chirurgica, soprattutto in presenza di elevati valori ematici di renina e angiotensina nel sangue prelevato selettivamente dalla vena renale tributaria³¹.

Il danno renale da contrasto

Il deterioramento acuto della funzione renale dopo somministrazione di mezzo di contrasto (CIN) è diagnosticato in presenza di incrementi di creatinemia (>0.5 mg/dl in valore assoluto e/o $>25\%$ rispetto al valore basale), esso è assai comune ma sottostimato, insorgendo generalmente tardivamente rispetto all'esecuzione della procedura diagnostico-terapeutica (3-4 gg, quindi, il più delle volte dopo la dimissione) ed incide significativamente sulla prognosi del paziente vascularizzato³². Di solito le alterazioni renali sono lievi e transitorie, ma la CIN può complicarsi con insufficienza renale terminale: di fatto la CIN è la terza causa di insufficienza renale acuta ospedaliera dopo l'ipotensione e la chirurgia³³. Tra le varie ipotesi patogenetiche proposte, le più accreditate sono le condizioni che interferiscono negativamente con la funzione tubulare renale e/o che compromettono i meccanismi di adattamento del flusso ematico intrarenale indispensabile a preservare la perfusione della midollare ("ambiente" già in condizioni normali povero di ossigeno, a causa dell'elevato consumo di O_2 legato al riassorbimento di sodio e alla creazione del gradiente osmotico "in controcorrente"): concorrono al danno ipossico tubulare l'ipoperfusione renale globale e "midollare" in corso di ipovolemia, scompenso cardiaco, shock etc; il ridotto numero di nefroni normofunzionanti; la ridotta vasodilatazione midollare per disfunzione endoteliale; la ridotta vasodilatazione dell'arteriola afferente per inibizione delle prostaglandine vasodilatatrici da uso di ASA o FANS, e la riduzione del filtrato glomerulare da ridotta vasocostrizione dell'arteriola efferente ad es. da ACE-inibitori; l'aumentata sintesi di endotelina che aggrava la vasocostrizione e l'ischemia della midollare e la liberazione di radicali acidi liberi³⁴.

La severità della CKD preesistente, l'instabilità emodinamica e la quantità

di mezzo di contrasto iniettato (in ruolo minore, osmolarità e viscosità del contrasto utilizzato) svolgono un ruolo preponderante come fattori di rischio. Le possibili strategie di prevenzione nel trattamento della CIN hanno incerto valore e/o sono applicabili con difficoltà. La pre-idratazione del paziente, la sua stabilizzazione emodinamica, il contenimento della quantità di contrasto rappresentano le più efficaci armi terapeutiche nell'attenuare il danno renale in corso di esame contrasto-grafico. La somministrazione di acetil-cisteina e l'emoultra-filtrazione pre- e post-procedurale sono state di recente proposte come alternativa terapeutica particolarmente efficace ai fini preventivi ^{35,36}.

Considerazioni conclusive

La compromissione della funzione renale rappresenta un'importante comorbilità nel paziente cardiopatico e ne influenza pesantemente la prognosi. La prevalenza di malattia renale cronica è in drammatico aumento negli ultimi anni ed è prevedibile che con l'aumento dell'aspettativa di vita e dell'incidenza di fattori di rischio quali ipertensione, diabete ed obesità, il numero dei pazienti nefropatici sia destinato a salire ulteriormente. L'identificazione precoce del danno renale ed una più aggressiva correzione dei fattori di rischio ad esso collegati può avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica. La stima del filtrato glomerulare, in particolare con la formula di Cockcroft-Gault, e la determinazione della microalbuminuria nei pazienti cardiopatici consentono l'identificazione di una sottopopolazione gravata da rischio di mortalità e morbilità molto elevato. In virtù della sua correlazione con il danno endoteliale e le implicazioni prognostiche, la determinazione della microalbuminuria assume un'importanza sempre maggiore oltre che nel paziente diabetico, nel paziente iperteso o con cardiopatia ischemica. Il dosaggio del rapporto albumina/creatinina su un campione delle prime urine del mattino è più attendibile rispetto alla misurazione con stick (molti falsi positivi) e meno costosa e più agevole rispetto alla determinazione sulle urine delle 12 ore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-9
- 2) *Keith DS, Nichols GA, Guillon GM, Brown JB, Smith DH.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164:659-63
- 3) *Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al.* Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55
- 4) *Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-95
- 5) *Tonelli M, Powell J, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M.* Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332:1426
- 6) *Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.* Chronic kidney disease and

- the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305
- 7) *Schrier, Robert W.* Role of diminished renal function in cardiovascular mortality marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1-8
 - 8) *Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS.* Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease: Overall Burden and Rates of Treatment and Control. *Arch Intern Med* 2006; 166:1884-91
 - 9) *Parikh NI, Hwang SJ, Martin, Larson G et al.* Indexes of kidney function and coronary artery and abdominal aortic calcium (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2008; 102:440-443
 - 10) *Verma, A, Anavekar NS, Meris A, Thune JJ, et al.* The relationship between renal function and cardiac structure, function, and prognosis after myocardial infarction. The VALIANT Echo Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1238-45
 - 11) *Gross ML and Ritz E.* Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Seminars in Dialysis* 2008; 21 (4):308-318
 - 12) *Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME et al.* Cardiac Troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical Chemistry* 2005; 51:2059-2066
 - 13) *Culleton BF, Hemmelgarn B.* Inadequate treatment of cardiovascular disease and cardiovascular disease risk factors in dialysis patients: a commentary. *Seminars in Dialysis* 2004; 17(5):342-345
 - 14) *Shepherd J, Kastelein MR, Bittner V et al.* Intensive lipid lowering with Atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. The TNT (Treating to New Targets). Study *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1448-54
 - 15) *Wanner C, Krane V, Marz W, et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238-48
 - 16) *Zalunardo N, Levin A.* Anemia and the heart in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26:290-5
 - 17) *Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al.* Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149-54
 - 18) *Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al.* First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:473-84
 - 19) *Reddan DN, OShea JC, Sarembock IJ, Williams KA, Pieper KS, Santoian E, et al.* Treatment effects of eptifibatide in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT Trial). *Am J Cardiol* 2003; 91:17-21
 - 20) *Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA.* Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:718-24
 - 21) *Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO et al.* Renal impairment and outcomes in heart failure systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96
 - 22) *Fonarow GC, and Heywood JT.* The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med* 2006; 119(12A):S17-S25
 - 23) *Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF.* Cardiorenal interactions insights from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1268-74
 - 24) *Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al.* The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-9
 - 25) *Best PJ, Berger PB, Davis BR, Grines CL, Sadeghi HM, Williams BA, et al.* PRESTO Investigators. Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis: results from the PRESTO trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1786-91

- 26) *Halkin A, Selzer F, Marroquin O, Laskey W, Detre K, Cohen H.* Clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with drug eluting stents vs bare-metals stents in dialysis patients. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:557-83
- 27) *Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ, Ross CS.* Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2006; 114 [suppl I]:I-409-I-413
- 28) *Aronson S, Fontes ML, Miao Y.* Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: the critical dependence on Pulse Pressure hypertension. *Circulation* 2007; 115:733-742
- 29) *Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, et al.* Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112:1270-5
- 30) *Aoki J, Ong AT, Hoye A, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, et al.* Five year clinical effect of coronary stenting and coronary artery bypass grafting in renal insufficient patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS trial. *Eur Heart J* 2005; 26:1488-93
- 31) *Zeller T, Frank U, Muller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, et al.* Predictors of improved renal function after percutaneous stent supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108:2244-9
- 32) *McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75
- 33) *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
- 34) *Brezis M, Rosen S.* Hypoxia of the renal medulla - its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332:647-655
- 35) *Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W.* Prevention of radiographic contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180-184
- 36) *Marenzi C, Marana I, Lauri G, et al.* The prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1330-40