

CARDIOPATIA ISCHEMICA ED INSUFFICIENZA RENALE: UNA BRUTTA ASSOCIAZIONE

*G. Di Pasquale, G. Vassiliki Coutsoumbas, L. Riva,
S. Zagnoni, D. Calabrese, M. G. Pallotti, E. Perugini*

**Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Maggiore di Bologna.**

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un interesse crescente da parte del mondo scientifico nei confronti del legame esistente tra insufficienza renale cronica (IRC) e cardiopatia ischemica, sia in termini eziopatogenetici che prognostici, come testimoniato dal numero sempre crescente di articoli e review pubblicati sull'argomento.

Tale attenzione è giustificata da una parte dall'aumentata prevalenza ed incidenza di soggetti con alterazione della funzione renale nel mondo occidentale e dall'altra dalle sempre più frequenti conferme in letteratura di uno stretto legame tra disfunzione renale ed aumentata incidenza e gravità degli eventi cardiovascolari, non soltanto negli stadi terminali ma anche nelle forme di IRC più lieve¹. Uno studio osservazionale eseguito negli USA ha documentato come la prevalenza di insufficienza renale (stadi da 1 a 4) abbia avuto negli ultimi anni un costante incremento, passando da una prevalenza del 10% negli anni 1988-1994 al 13.1% negli anni 1999-2004. Risultati analoghi si sono osservati per la prevalenza dell'albuminuria. Questi reperti possono essere reputati in gran parte secondari all'incremento di prevalenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa ed obesità nei paesi industrializzati².

Classificazione della malattia renale cronica

Secondo le linee guida delle società scientifiche di nefrologia possiamo distinguere 5 diversi stadi di malattia renale cronica, in base al valore di velocità di filtrazione glomerulare (VFG) (calcolato secondo formula di Cockcroft-Gault) e alla presenza di indici di danno renale aggiuntivi (proteinuria, ematuria) (tab. I).

Fisiopatologia del legame tra IRC e coronaropatia

In presenza di insufficienza renale si osservano due differenti tipi di alterazioni

Tabella I - Stadiazione della malattia renale cronica.

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1.73 m ²)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	≥ 90
2	Lieve riduzione del VFG	89-60
3a	Moderata riduzione del VFG <i>senza</i> albuminuria	59-30
3b	Moderata riduzione del VFG <i>con</i> albuminuria	29-15
4	Severa riduzione del VFG	<15
5	Insufficienza renale terminale	

(VFG = velocità di filtrazione glomerulare).

vascolari, talora concomitanti, costituite da un invecchiamento prematuro della parete vascolare con perdita di fibre elastiche e conseguente aumentata rigidità di parete (arteriosclerosi) e da un ispessimento mio-intimale con successivo sviluppo di placche aterosclerotiche (aterosclerosi).

Nella genesi di questo accelerato processo aterosclerotico in pazienti con IRC possiamo distinguere diversi fattori eziopatogenetici che possono agire in maniera sinergica, favorendo la crescita e l'instabilità della placca (tab. II):

1. elevata prevalenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare, tra i quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito ed età avanzata;
2. fattori correlati all'uremia.

In conseguenza di una maggiore prevalenza dei fattori di rischio tradizionali e dei fattori collegati all'uremia, nei pazienti con IRC si osserva frequentemente una maggiore prevalenza e severità dei processi aterosclerotici.

L'incidenza di eventi coronarici in questi pazienti appare più elevata di quanto prevedibile unicamente sulla base di una maggiore prevalenza dei classici fattori di rischio coronarici, espressione del fatto che ulteriori variabili, quali un diffuso stato infiammatorio, un maggiore stress ossidativo o l'alterato metabolismo di calcio e fosforo, possano entrare in gioco giustificando l'incremento del rischio cardiovascolare.

Nei pazienti in emodialisi si osserva un paradosso epidemiologico in quanto il colesterolo sembra avere un ruolo protettivo verso la morte cardiovascolare e la terapia con statine non fornisce significativi effetti positivi sulla prognosi^{3,4}. Una spiegazione di tale reperto può conseguire da una parte dal legame esistente tra bassi valori di colesterolo e la frequente malnutrizione in questa categoria di pazienti, dall'altra da un maggior ruolo svolto da fattori di rischio correlati all'ure-

Tabella II - Fattori di rischio per aterosclerosi in pazienti con IRC.

Fattori di rischio tradizionali	Fattori di rischio associati all'uremia
Età	Anemia
Sesso maschile	Attivazione sistema nervoso simpatico
Diabete mellito	Stress ossidativo ed infiammazione
Fumo	Glicazione e carbamilazione proteica
Iperensione arteriosa	Disfunzione endoteliale
Dislipidemia	Alterazioni coagulative
Iperomocisteinemia	Alterazione del metabolismo minerale
Infiammazione	Tossine uremiche
Stress ossidativo	Protein-energy wasting

mia nella progressione della patologia aterosclerotica nella nefropatia terminale, tanto da rendere ininfluyente sul piano prognostico un intervento farmacologico volto a ridurre la colesterolemia⁵.

IRC come fattore di rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di mortalità e morbilità nei pazienti con IRC^{6,7,8,9}. Questo è particolarmente evidente nei casi di nefropatia più avanzata. La mortalità in pazienti in emodialisi infatti è pari al 20% per anno e circa la metà di questi decessi appare correlata a cause cardiovascolari¹⁰. Vi sono tuttavia crescenti evidenze di una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari anche in soggetti con disfunzione renale ai primi stadi, numericamente molto più rappresentati nella popolazione generale rispetto alla nefropatia terminale e conseguentemente di maggiore impatto epidemiologico^{11,12}.

Correlazione tra IRC e coronaropatia in soggetti asintomatici

Un ampio studio ha valutato la prevalenza di coronaropatia asintomatica in pazienti con IRC lieve rispetto alla popolazione generale, sottoponendo a coronarotomografia 4.297 pazienti con VFG (velocità di filtrazione glomerulare) > 45 ml/min/1.75m², suddivisi in base alla funzione renale (3.646 soggetti con normale funzione renale e 651 soggetti con lieve insufficienza renale)¹³. La presenza di lieve insufficienza renale è risultata significativamente correlata ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi coronarica (21.2% vs 38.2%) e lesioni coronariche ostruttive (2.9% vs 8.0%). Inoltre, in presenza di funzione renale lievemente ridotta (VFG < 60 e > 45 ml/min/1.75m² – Classe funzionale 3a) la presenza di proteinuria è apparsa correlata ad un significativo incremento della prevalenza sia di aterosclerosi coronarica (55.6%) che di lesioni coronariche ostruttive (16.7%), rappresentando un marker di rischio cardiovascolare in prevenzione primaria nei soggetti con lieve disfunzione renale.

Analogamente alla riduzione di VFG, il rilievo di microalbuminuria, probabilmente espressione di diffusa disfunzione endoteliale, aumentata permeabilità vascolare ed alterazione dell'equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi, è risultato correlato in maniera indipendente con l'incidenza di eventi cardiovascolari¹⁴.

L'aterosclerosi è una patologia che comprende un ampio spettro di modalità di presentazione clinica che spazia dall'angina pectoris stabile fino all'infarto miocardico acuto, a seconda delle caratteristiche intrinseche morfologiche delle placche coronariche e del bilanciamento dell'attivazione dei sistemi trombotico e fibrinolitico. Per verificare se la disfunzione renale, oltre che correlarsi ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi coronarica possa costituire anche un fattore di rischio di "instabilità" di placca, è stato condotto uno studio caso-controllo che ha confrontato la funzione renale in 803 pazienti con infarto miocardico rispetto a 419 pazienti con nuovo riscontro di angina pectoris stabile¹⁵. La funzione renale è risultata inferiore nei soggetti con infarto miocardico acuto rispetto al gruppo di controllo (VFG 60-89 ml/min/1.73m²: OR 1.36; VFG 45-59 ml/min/1.73m²: OR 1.55; VFG < 45 ml/min/1.73m²: OR 3.82) raggiungendo la significatività statistica nel gruppo con nefropatia più avanzata (VFG < 45 ml/min/1.73m²). L'insufficienza renale appare dunque correlata non solo ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi coronarica ma anche ad un maggiore rischio di instabilità di placca.

È necessario pertanto individuare e concentrare interventi di prevenzione primaria precocemente in questa popolazione particolarmente a rischio di eventi cardiovascolari.

Una categoria a parte è rappresentata dai pazienti con IRC terminale in terapia dialitica. Diversi studi hanno analizzato retrospettivamente i dati derivati da studi coronarografici eseguiti nell'ambito di screening pre-trapianto renale, riscontrando l'esistenza di lesioni coronariche critiche asintomatiche in oltre la metà dei soggetti, con percentuali ancora maggiori in pazienti diabetici^{16,17}. A differenza di quanto accade nella popolazione generale, l'assenza di sintomi non può essere considerata un elemento "rassicurante" in questa categoria di pazienti, essendo mascherati dalla presenza di neuropatia diabetica ed uremica, dalla ridotta capacità di esercizio e dall'età avanzata. L'ischemia miocardica conseguente alla persistenza di malattia coronarica significativa può generare con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale l'insorgenza di scompenso cardiaco, aritmie e morte improvvisa, anche in conseguenza di una maggiore severità delle lesioni coronariche presenti¹⁸. Inoltre, in questi pazienti la terapia medica standard risulta frequentemente poco titolabile a causa della tendenza all'ipotensione durante le sedute dialitiche, limitandone l'efficacia¹⁹.

IRC come fattore prognostico negativo nella malattia coronarica

La coesistenza di insufficienza renale e coronaropatia si associa ad una prognosi peggiore sia in un contesto di instabilità coronarica, che in un quadro di cardiopatia ischemica cronica.

Sindromi coronariche acute

La presenza di IRC ha importanti ripercussioni prognostiche negative nelle sindromi coronariche acute (SCA), rappresentando un fattore di rischio indipendente sia di mortalità a breve e lungo termine che di rischio emorragico associato alle terapie antitrombotiche.

Secondo un recente Position Paper dell'ESC sulle emorragie nelle SCA, infatti, l'insufficienza renale rappresenta un'importante causa di sanguinamento (OR 1.48), più rilevante di età e sesso femminile²⁰.

Le linee guida dell'European Society of Cardiology hanno sottolineato l'importanza della funzione renale nella stima del rischio ischemico ed emorragico, suggerendo l'utilizzo di score comprendenti anche il valore della creatinina²¹. Per la valutazione del rischio ischemico viene suggerito l'utilizzo del GRACE risk score che, rispetto al più semplice TIMI risk score, aggiunge la determinazione di parametri emodinamici ed il valore della creatinina, aumentandone la capacità predittiva in termini di mortalità sia intraospedaliera che a distanza²². La presenza di un elevato punteggio (GRACE score > 140) individua soggetti ad elevato rischio da indirizzare a coronarografia preferibilmente entro le 24 ore.

Per quanto concerne il rischio emorragico, viene suggerito l'utilizzo del CRUSADE bleeding score, nel quale la presenza di insufficienza renale anche lieve (VFG < 60 ml/min) rappresenta la variabile cui viene attribuito il maggiore punteggio in termini prognostici negativi.

I pazienti con IRC sono in generale poco rappresentati o esclusi dai grandi trial clinici, tanto che i dati disponibili derivano principalmente da studi di registro o

sono desunti da analisi di sottogruppi. Da queste evidenze emerge tuttavia che una strategia invasiva è in grado di determinare una riduzione della mortalità nei pazienti con IRC da lieve a moderata (minori evidenze negli stadi più severi o nei pazienti in emodialisi), tanto che la presenza di VFG < 60 ml/min viene enumerata tra gli elementi decisionali che fanno propendere per l'esecuzione di studio coronarografico entro le 72 ore (tab. III)²¹.

Tabella III - Criteri per individuare pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio con indicazione a strategia invasiva²¹.

Primari

Incremento o riduzione significativa della troponina
Modificazioni dinamiche di ST-T (con o senza sintomi)

Secondari

Diabete mellito
Insufficienza renale (VFG < 60 ml/min/1.73 m²)
Angina precoce post-infartuale
Recente angioplastica
Precedente BPAC
GRACE risk score intermedio o alto

Spesso i pazienti con insufficienza renale non ricevono la terapia consigliata dalle linee guida per timore del rischio emorragico, esponendoli ad un ulteriore incremento del loro già elevato rischio ischemico. La terapia antitrombotica non deve essere preclusa a questa categoria di pazienti, ma modulata con attenzione sui valori di funzione renale calcolata, sia per quanto concerne la scelta delle molecole, preferendo farmaci con scarsa eliminazione renale, sia per quanto riguarda le dosi²³ (fig. 1). In presenza di severa insufficienza renale l'anticoagulante da prediligere è ancora rappresentato dall'eparina non frazionata che, pur gravata anch'essa da complicanze emorragiche, consente un rapido monitoraggio del livello di anti-coagulazione (aPTT) e la sua azione è rapidamente reversibile alla sospensione dell'infusione o, al bisogno, può essere antagonizzata in urgenza.

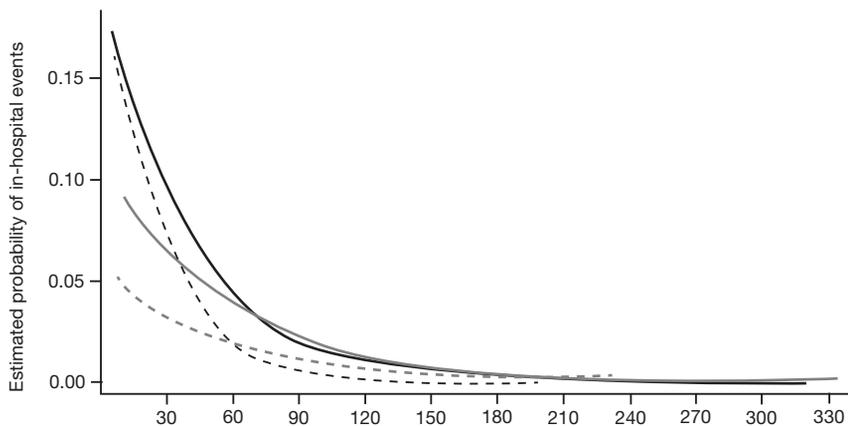


Fig. 1. Mortalità intra-ospedaliera (nero) o sanguinamenti (grigio) in relazione ai valori di clearance della creatinina in pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con eparina non frazionata (curva continua) ed eparina a basso peso molecolare (curva tratteggiata)²³.

Il rilievo di disfunzione renale in un paziente con SCA deve costituire un campanello di allarme che identifica un soggetto gravato da prognosi peggiore, tale da richiedere maggiore attenzione clinica e personalizzazione del trattamento rispetto al protocollo "standard", privilegiando una strategia invasiva ed attuando precauzioni per evitare un ulteriore peggioramento della funzione renale, in particolare in seguito a cateterismo cardiaco.

Cardiopatía ischemica cronica

Nei pazienti con IRC si rileva più frequentemente un quadro angiografico coronarico peggiore rispetto alla restante popolazione, conseguenza di una maggiore diffusione, severità e calcificazione delle lesioni coronariche, tanto da rendere tecnicamente più difficoltoso un eventuale intervento di rivascularizzazione chirurgica o percutanea. La frequente concomitanza di patologie associate, la maggiore prevalenza di disfunzione cardiaca ed il rischio di ulteriore declino della funzione renale, oltre alla difficoltà procedurale, rendono ogni intervento di rivascularizzazione più complesso ed a maggior rischio in questi pazienti rispetto alla popolazione generale.

Un ampio studio osservazionale retrospettivo coinvolgente 483.914 pazienti sottoposti ad intervento di by-pass aorto-coronarico (BPAC), ha mostrato come il VFG risulti un importante predittore indipendente sia di mortalità perioperatoria che di ulteriori complicanze (ictus, prolungata ventilazione, infezioni sternali)²⁴.

Analoghi risultati in termini di impatto sulla sopravvivenza si osservano in pazienti con IRC sottoposti a procedure di rivascularizzazione percutanea. Un esempio si ricava da un'analisi retrospettiva di oltre 5.000 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica dove, rispetto a soggetti con normale funzione renale, la presenza di severa insufficienza renale (VFG < 30 ml/min) si associava ad un significativo incremento di mortalità sia intraospedaliera (0.5% vs 7.1%) che nel follow-up (2.1% vs 25.3%)²⁵.

Per quanto concerne il confronto tra le due differenti metodiche di rivascularizzazione in questa categoria di pazienti, i dati disponibili derivati principalmente da studi retrospettivi di confronto tra BPAC ed angioplastica con stent metallico risultano a favore dell'intervento cardiocirurgico, sia per quanto riguarda la necessità di nuova procedura di rivascularizzazione sul vaso target sia per quanto concerne la sopravvivenza²⁶.

Nei pazienti con IRC terminale in emodialisi, il timore di un elevato rischio operatorio fa frequentemente propendere per un trattamento percutaneo della coronaropatia. Un ampio studio osservazionale retrospettivo coinvolgente pazienti in emodialisi ha confrontato la sopravvivenza di 7.419 soggetti operati di BPAC con 6.887 soggetti sottoposti con angioplastica coronarica. La mortalità nel perioperatorio è risultata più elevata nei pazienti sottoposti a BPAC rispetto al gruppo trattato con angioplastica (12.5 vs 5.4%)²⁷. Durante il follow-up, tuttavia, ad un anno la sopravvivenza è risultata equivalente e nel periodo successivo significativamente migliore nei pazienti trattati chirurgicamente (fig. 2).

Nei pazienti trapiantati di rene con funzione renale conservata la prima causa di morte è rappresentata da eventi cardiovascolari. Uno studio coinvolgente oltre 400 pazienti trapiantati di rene ha valutato la correlazione tra la presenza o meno di coronaropatia precedente il trapianto e gli eventi cardiovascolari in un follow-up di 5 anni. Il rischio di eventi cardiovascolari (31.3 vs 6.5%) e la mortalità (17.2 vs 6.9%) sono risultati significativamente maggiori nei soggetti con coronaropa-

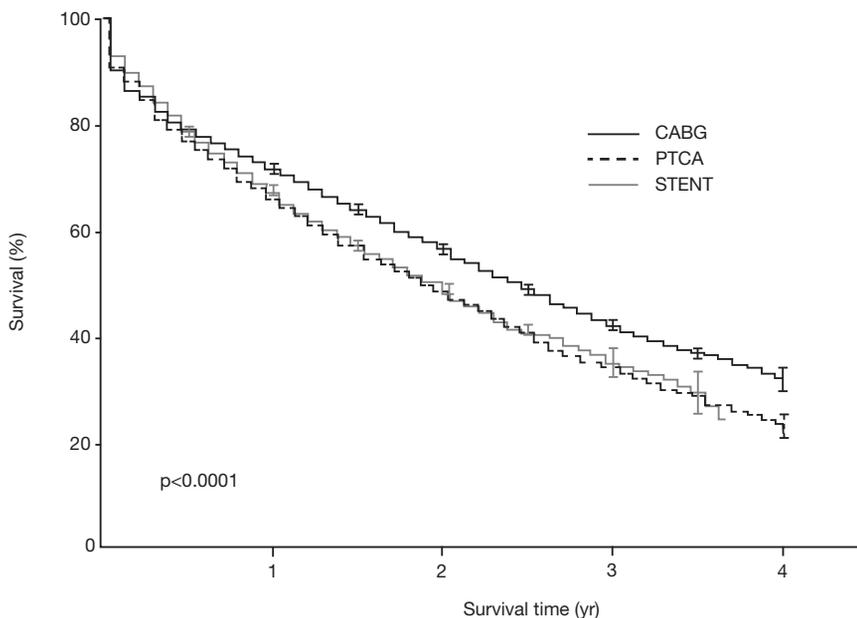


Fig. 2. Curve di sopravvivenza di pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi sottoposti a rivascularizzazione miocardica chirurgica o percutanea²⁷.

tia pre-esistente²⁸. Per quanto concerne l'efficacia in termini prognostici di un'eventuale rivascularizzazione miocardica percutanea o chirurgica di stenosi coronariche significative asintomatiche, in pazienti con IRC terminale in emodialisi, pur in assenza di ampi trial randomizzati, gli studi disponibili (osservazionali o piccoli trial randomizzati) offrono per il momento risultati incoraggianti a favore delle procedure di rivascularizzazione^{29,30}.

Significato prognostico della proteinuria in pazienti con cardiopatia ischemica

Il significato prognostico dell'associazione tra IRC e proteinuria è stato indagato anche in prevenzione secondaria. I 4.098 pazienti dello studio CARE (pravastatina vs placebo in post-infarto) con un precedente infarto miocardico e seguiti con un follow-up medio di quasi 5 anni, sono stati suddivisi a seconda della presenza di proteinuria (n. 707), ridotta funzione renale (VFG <math>< 60 \text{ ml/min/1.75m}^2</math>) (n. 379) o entrambi (n.173)³¹. La mortalità totale è apparsa nettamente più frequente nei pazienti con la coesistenza di IRC e proteinuria rispetto ai soggetti privi di entrambi (27.2% vs 7.1%; OR 2.39). Il rischio di morte è risultato aumentato in maniera indipendente per tutti i gradi di disfunzione renale e proteinuria e la presenza di proteinuria ha determinato un notevole incremento del rischio cardiovascolare per ogni valore di VFG (fig. 3).

La presenza di IRC in pazienti con coronaropatia si associa ad un'anatomia vascolare peggiore, ad un maggior rischio perioperatorio e ad una peggiore prognosi a distanza per ogni grado di disfunzione renale. La rivascularizzazione chirurgica sembra fornire risultati migliori in termini di sopravvivenza a distanza rispetto all'angioplastica con stent metallico. L'utilizzo di stent medicati, consi-

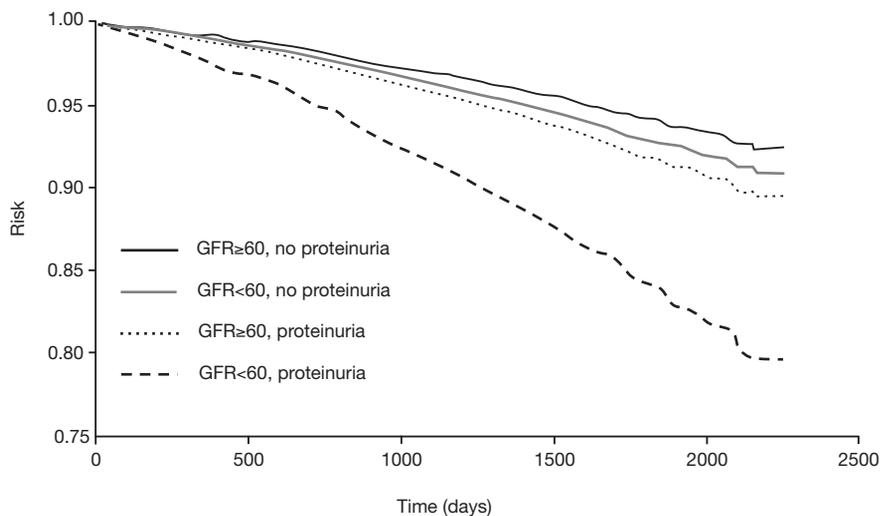


Fig. 3. Ruolo della proteinuria nella stratificazione della mortalità nei pazienti con IRC ³¹.

derata la minore incidenza di ristenosi, potrebbe modificare questi dati a favore dell'angioplastica, soprattutto nei pazienti a maggior rischio operatorio o nei quali non sia ipotizzabile l'utilizzo dell'arteria mammaria interna.

Significato prognostico della troponina nella IRC

Frequentemente, nei pazienti con insufficienza renale significativa si osserva un rialzo persistente dei valori di troponina, la cui patogenesi risulta ancora in gran parte incompresa, nonostante le numerose ipotesi sulle possibili cause (miopatia uremica, stress miocardico durante emodialisi, rimodellamento cardiaco con ipertrofia e disfunzione ventricolare sinistra).

Pur non comprendendone appieno la genesi, numerose evidenze hanno mostrato come il rilievo di positività "a plateau" della troponina, pur non essendo espressione di SCA, possieda una forte valenza prognostica negativa. Queste evidenze sono state confermate da un'ampia metanalisi coinvolgente pazienti dializzati che ha confermato come questo reperto laboratoristico in soggetti asintomatici, al di fuori di un contesto di SCA, sia comunque correlato ad un significativo incremento della mortalità totale e cardiovascolare ³².

Il rilievo di positività della troponina in pazienti con IRC identifica pertanto soggetti a maggior rischio di morte cardiovascolare nei quali concentrare con maggiore attenzione interventi diagnostici e terapeutici preventivi.

Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

L'esecuzione di studio coronarografico è gravata da un rischio di peggioramento della funzione renale conseguente ad un danno tossico diretto del mezzo di contrasto a carico del tubulo renale (nefropatia da mezzo di contrasto) o più rara-

mente da embolizzazione di cristalli di colesterolo a livello renale.

La nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) è definita dalla coesistenza di:

1. incremento assoluto o relativo della creatinina sierica rispetto ai valori basali;
2. relazione temporale tra esposizione a mezzo di contrasto iodato ed incremento della creatinina sierica;
3. assenza di spiegazioni alternative all'incremento della creatinina sierica, quali embolizzazione colesterinica o disidratazione.

La definizione più utilizzata di CIN prevede un incremento percentuale del 25% o assoluto di 0.5 mg/dl della creatinina sierica rispetto ai valori basali a distanza di 48-72 ore dalla somministrazione di mezzo di contrasto iodato. L'incremento della creatinina nell'80% dei casi è rilevabile già a 24 ore, raggiunge il picco a 3-5 giorni e torna a valori vicini ai basali a 1-3 settimane.

L'incidenza di CIN nella popolazione generale è relativamente bassa (0.6-2.3%) ma aumenta notevolmente in presenza di determinati fattori di rischio, quali la presenza di un'insufficienza renale preesistente (tab. IV)³³. Circa 1/3 dei pazienti con insufficienza renale e velocità di filtrazione glomerulare severamente ridotta (VFG < 30 ml/min) sviluppa nefropatia da mezzo di contrasto dopo l'esecuzione di coronarografia nonostante un'idonea idratazione preventiva³⁴.

Il CIN risk score è un sistema di calcolo a punteggio che sulla base di numerose variabili cliniche e laboratoristiche, ciascuna con un diverso peso, stima la percentuale di rischio di sviluppo di CIN, consentendo di individuare i pazienti a maggior rischio da pretrattare e monitorare più attentamente.

L'insorgenza di nefropatia da mezzo di contrasto, anche se reversibile, è comunque un evento predittore di futura progressione della disfunzione renale ed è gravata da importanti ripercussioni prognostiche³⁵. La rilevanza prognostica della CIN è stata valutata in uno studio osservazionale coinvolgente 439 pazienti con creatinina ≥ 1.8 mg/dl sottoposti consecutivamente, previa idonea idratazione, a coronarografia ed angioplastica³⁶. Il 37% dei pazienti ha mostrato un incremento della creatinina di $\geq 25\%$ o ha necessitato terapia dialitica entro 48 ore dall'esame. Il peggioramento della funzione renale è risultato correlato al volume di mezzo di contrasto utilizzato e alla funzione sistolica ventricolare sinistra e la mortalità intra-ospedaliera è apparsa nettamente più elevata nei pazienti con peggioramento della funzione renale (14.9 vs 4.9%), soprattutto in caso di necessità di emodialisi (22%). La mortalità a un anno, infine, ha mostrato lo stesso trend (35.4% in pazienti con peggioramento della funzione renale, 45.2% in caso di necessità di emodialisi,

Tabella IV - Fattori di rischio per l'insorgenza di nefropatia da mezzo di contrasto³³.

<i>Fattori non modificabili</i>	<i>Fattori modificabili</i>
Età avanzata	Volume mezzo di contrasto
Diabete mellito	Ipotensione
Insufficienza renale pre-esistente	Anemia e perdita ematica
Scompenso cardiaco avanzato	Disidratazione
Ridotta FEVsn	Ridotti valori sierici di albumina (< 35 g/l)
Infarto miocardico acuto	ACE inibitori
Shock cardiogeno	diuretici
Trapianto renale	FANS
	Antibiotici nefrotossici
	Contropulsatore aortico

19.4% nel resto della popolazione). Analogamente, in un altro studio prospettico coinvolgente 561 pazienti sottoposti consecutivamente a coronarografia per infarto miocardico acuto ST elevato, il rialzo del $\geq 25\%$ della creatinina, verificatosi nel 20.5% di soggetti, è risultato proporzionale al volume di mezzo di contrasto usato e correlato alla mortalità ospedaliera (21.4 vs 0.9%)³⁷.

In considerazione della valenza prognostica del peggioramento della funzione renale dopo utilizzo di mezzo di contrasto iodato, non solo per il rischio di necessità di emodialisi ma soprattutto per un aumento della mortalità, sono state proposte diverse strategie preventive la cui indicazione ed efficacia è riassunta dalle recenti linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica, da applicare soprattutto in soggetti con fattori di rischio per l'insorgenza di CIN³⁸.

Il confronto tra i diversi studi disponibili sulle strategie di prevenzione del danno renale è reso talora difficoltoso dalle differenti definizioni di CIN utilizzate, sia in termini di valori soglia di incremento della creatinina, in valore assoluto e/o percentuale, sia per quanto riguarda la distanza temporale dall'esposizione al mezzo di contrasto iodato e le alterazioni laboratoristiche.

Un'ideale idratazione endovena e la riduzione del volume totale di mezzo di contrasto iodato utilizzato durante lo studio angiografico rappresentano attualmente le due strategie preventive con il maggior grado di evidenza nel ridurre il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto. Ulteriori strategie preventive della CIN nonostante alcuni dati positivi non hanno ancora pienamente convinto:

1) *Bicarbonato*. L'utilizzo di bicarbonato nella prevenzione della CIN con infusione 1 ora prima e 6 ore dopo la procedura, dopo i primi risultati incoraggianti ottenuti in uno studio randomizzato coinvolgente quasi 120 pazienti³⁹, non ha mostrato effetti superiori rispetto all'infusione di soluzione fisiologica in un successivo più ampio studio che ha arruolato oltre 500 pazienti⁴⁰.

Una metanalisi degli studi disponibili di confronto tra bicarbonato e soluzione fisiologica ha sottolineato come il vantaggio dell'utilizzo del bicarbonato si osservi soprattutto nelle procedure eseguite in emergenza, per le quali non è ipotizzabile un pre-trattamento di diverse ore con soluzione fisiologica⁴¹. Per saggiare gli effetti del bicarbonato nelle procedure angiografiche eseguite in urgenza, un recente studio ha coinvolto 450 pazienti sottoposti in urgenza a coronarografia per infarto miocardico acuto, randomizzati a ricevere nessuna idratazione, solo idratazione 12 ore post-procedura con fisiologica o idratazione 1 ora pre-procedura e 12 ore post-procedura con bicarbonato di sodio. L'incidenza di CIN (incremento di creatinina 25% del basale o di 0.5 mg/dl entro 3 giorni) è risultata significativamente minore nei pazienti trattati preventivamente con bicarbonato (12%), rispetto ai pazienti idratati solo post-procedura con fisiologica (22.7%) o affatto (27.3%), suggerendo nuovamente come il bicarbonato possa fornire un'efficace protezione aggiuntiva in un setting di urgenza⁴².

2) *Acetilcisteina*. L'acetilcisteina in aggiunta all'idratazione endovena è risultata efficace nel ridurre la nefropatia da mezzo di contrasto in un primo studio⁴³, cui sono seguiti ulteriori trial discordanti e conseguenti metanalisi non conclusive⁴⁴. Una recente metanalisi comprendente unicamente gli studi con utilizzo di alte dosi di acetilcisteina (totale 1.600 pazienti) ha evidenziato una minore incidenza di CIN nei soggetti pretrattati con questa sostanza (OR 0.46), suggerendo un effetto protettivo di questa strategia preventiva purché utilizzata a dosi elevate, correlate alla quantità di mezzo di contrasto utilizzato⁴⁵.

Una metanalisi di 10 trial randomizzati, infine, ha mostrato inoltre come la com-

- binazione di acetilcisteina e bicarbonato riduca del 35% il rischio di CIN, suggerendo un potenziamento positivo dell'azione protettiva dei due trattamenti⁴⁶.
- 3) *Ultrafiltrazione*. È stata eseguita una metanalisi di 9 trial (751 pazienti in totale) di confronto tra emodialisi o ultrafiltrazione vs terapia standard nel ridurre il deterioramento della funzione renale dopo studio coronarografico⁴⁷. La terapia renale sostitutiva, nel suo complesso, ha mostrato un trend verso la riduzione dell'incidenza di CIN senza raggiungere la significatività (RR 0.74 – p 0.45). Dall'analisi dei sottogruppi, gli autori hanno tratto due importanti conclusioni:
- a) solo l'ultrafiltrazione ha ridotto l'incidenza di CIN. L'emodialisi è risultata inefficace nel ridurre il deterioramento renale, mentre analizzando il sottogruppo dei pazienti sottoposti ad ultrafiltrazione, si osserva un significativo beneficio (RR 0.22 – p 0.006);
 - b) il trattamento renale sostitutivo è risultato efficace solo nei pazienti con insufficienza renale più avanzata. La terapia renale sostitutiva nei pazienti con insufficienza renale moderata (stadio 3) determina paradossalmente un peggioramento della funzione renale (RR 1.53), mentre risulta efficace negli stadi più avanzati (VFG < 30 ml/min) (RR 0.74 – p 0.45).

In considerazione delle evidenze disponibili, l'ultrafiltrazione (classe IIb) è suggerita come un possibile mezzo per prevenire la CIN nei pazienti con IRC severa, mentre l'emodialisi (classe III) è sconsigliata. Date le importanti ripercussioni prognostiche conseguenti all'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto, è necessario selezionare i soggetti a maggiore rischio e sottoporli ad idonee strategie preventive, principalmente idratazione endovena e limitazione del quantitativo di mezzo di contrasto ed eventualmente ultrafiltrazione nelle classi d'insufficienza renale più avanzata.

Correlazione tra IRC e fibrillazione atriale

Un'altra patologia cardiovascolare di estrema diffusione nella popolazione generale, la cui prevalenza aumenta con l'età e che risulta correlata ad una maggiore incidenza di ictus ed ospedalizzazioni oltre che ad una più elevata mortalità, è rappresentata dalla fibrillazione atriale. Recenti studi osservazionali hanno evidenziato come la presenza di insufficienza renale sia associata ad una maggiore incidenza e prevalenza di fibrillazione atriale, pari a circa 2-3 volte quella riscontrata nella popolazione generale, con un'incidenza sovrapponibile anche per stadi relativamente lievi di danno renale, individuando come soglia il valore di clearance della creatinina < 60 ml/min/1.73m²^{48,49}. Questa associazione, così come per la malattia coronarica, è giustificata solo in parte dall'elevata prevalenza nei pazienti con IRC dei classici fattori di rischio per l'insorgenza di fibrillazione atriale, quali ipertensione arteriosa, età avanzata e diabete mellito. Anche in questo caso coesistono altri meccanismi patogenetici, quali un effetto diretto dello stress meccanico secondario a sovraccarico di volume o la presenza, già nelle fasi iniziali della disfunzione renale, di uno stato infiammatorio sistemico che agisce a livello cardiaco, generando un precoce rimodellamento meccanico ed elettrico del tessuto atriale. Data la frequente asintomaticità della fibrillazione atriale, specie in soggetti di età avanzata, appare indicato ricercare la presenza di questa aritmia nei pazienti con stadi anche lievi di insufficienza renale in occasione delle visite mediche di controllo. La presenza di insufficienza renale ha anche ripercussioni sulle scelte terapeutiche in merito alla terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione

atriale. Le più recenti linee guida ESC sulla fibrillazione atriale sottolineano infatti la necessità di valutare accuratamente il rapporto tra rischio tromboembolico e rischio emorragico connesso al warfarin, affiancando ai classici score di stima del rischio tromboembolico (CHADS₂ ed il nuovo CHA₂DS₂-VASC) uno score di stima del rischio emorragico (HAS-BLED), una delle cui variabili è rappresentata dai livelli sierici di creatinina⁵⁰.

Conclusioni

L'elevata incidenza di patologia cardiovascolare in presenza di disfunzione renale anche lieve deve aumentare la sensibilità per una precoce attuazione in questi pazienti di intensi ed efficaci interventi di prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria. Inoltre, l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti con IRC, non trovando piena giustificazione nei classici fattori di rischio, può rappresentare fonte di studio per una maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti, finalizzata anche all'identificazione di nuovi target terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69
- 2) *Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038-47
- 3) *Liu Y et al.* Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291:450-9
- 4) *Fellstrom BC et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395-1407
- 5) *Drueke TB, Massy ZA.* Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:723-35
- 6) *Shulman N Ford C, Hall W et al.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13:180-93
- 7) *Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H 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
- 8) *Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307-15
- 9) *Di Pasquale G, Coutsoumbas GV.* Insufficienza renale cronica quale nuovo fattore di rischio per sindrome coronarica acuta e fibrillazione atriale. *The CardioRenal J* 2011; 83-85
- 10) *Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69
- 11) *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; 108:2154-69
- 12) *Culleton B, Larson M, Wilson P, Evans J, Parfrey P, Lewy D.* Cardiovascular disease

- and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214-9
- 13) *Cho I, Min HS, Chun EJ et al.* Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010; 208:406-11
 - 14) *de Jong PE, Gansevoort RT.* Focus on Microalbuminuria to Improve Cardiac and Renal Protection. *Nephron Clin Pract* 2009; 111:c204-c211
 - 15) *Go AS, Bansal N, Chandra M et al.* Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1600-7
 - 16) *Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H et al.* High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1141-8
 - 17) *Joki N, Hase H, Nakamura R et al.* Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:718-23
 - 18) *De Vriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, De Geeter FW.* Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney Int* 2012; 81:143-51
 - 19) *Agarwal R, Sinha AD.* Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53:860-6
 - 20) *Steg PG, Huber K, Andreotti F et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: Position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1854-64
 - 21) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
 - 22) *Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS.* Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009; 4:e7947
 - 23) *Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al on behalf of the Task Force for Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-1660
 - 24) *Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA et al.* Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113:1063-7
 - 25) *Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB.* The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-9
 - 26) *Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ et al.* Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2373-80
 - 27) *Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ.* Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106:2207-11
 - 28) *Jeloka TK, Ross H, Smith R, Huang M, Fenton S, Cattran D et al.* Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant* 2007; 21:609-14
 - 29) *Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF et al.* Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004; 110:1890-5
 - 30) *Yasuda K, Kasuga H, Aoyama T et al.* Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in heodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2322-32
 - 31) *Tonelli M, Jose P, Curhan G et al.* Proteinuria, impaired kidney function, and adverse

- outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *Br Med J* 2006; 332:1426
- 32) Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. *Circulation* 2005; 112:3088-96
 - 33) Mehran R, Nicolisky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney International* 2006; 69:S11-5
 - 34) Chong E, Poh KK, Liang S *et al*. Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus nonemergency percutaneous coronary interventions. *J Interv Cardiol* 2010; 23:451-9
 - 35) James MT, Ghali WA, Tonelli M *et al*. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* 2010; 78:803-9
 - 36) Gruber L, Mintz GS, Mehran R *et al*. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existing chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8
 - 37) Marenzi C, Assanelli E, Campodonico J *et al*. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009; 150:170-7
 - 38) The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55
 - 39) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV *et al*. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-34
 - 40) Maioli M, Toso A, Leoncini M *et al*. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:599-604
 - 41) Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Grum HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Medicine* 2009; 7:23-33
 - 42) Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4:456-62
 - 43) 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; 343:180-4
 - 44) Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2004; 2:38-49
 - 45) Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122:874.e9-15
 - 46) Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2009; 2:1116-24
 - 47) Song K, Jiang S, Shi Y, Shen H, Shi X, Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2010; 32:497-504
 - 48) Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS *et al*. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159:1102-07
 - 49) Watanabe H, Watanabe T, Sasaki. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009; 158:629-636
 - 50) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429