

Nuove strategie per la prevenzione e la diagnosi precoce della nefropatia da mezzo di contrasto iodato: revisione sistematica della letteratura

In Depth Review

Rosario Maccarrone¹, Luca Di Lullo², Mauro Forcella³, Antonio Bellasi⁴, Antonio Granata⁵

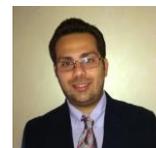
1 U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia

2 U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "L. Parodi – Delfino", Colferro, Roma, Italia

3 S.C. Nefrologia e Dialisi a direzione Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria OO.R.R., Foggia, Italia

4 Unità di Ricerca, Innovazione e Brand Reputation, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

5 U.O.C. di Nefrologia e Dialisi – A.O. "Cannizzaro", Catania, Italia



Rosario Maccarrone

Corrispondenza a:

Rosario Maccarrone

UOC di Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di DIO" - Agrigento

C/da Consolida, 92100 Agrigento, Italia

Fax/Tel number: +393465185754

e-mail address: rosario.maccarrone88@gmail.com

ABSTRACT

La nefropatia da mezzo di contrasto iodato è una delle complicanze più temute degli interventi coronarici percutanei e si associa ad un'aumentata mortalità cardio-vascolare e ad una più rapida progressione verso l'insufficienza renale terminale. Gli effetti del mezzo di contrasto iodato sull'emodinamica intrarenale e la sua azione citotossica diretta sulle cellule tubulari prossimali contribuiscono in modo sinergico all'eziopatogenesi del danno renale. Poiché le opzioni terapeutiche sono estremamente limitate, la rapida identificazione dei fattori di rischio e la tempestiva messa in atto di strategie preventive costituiscono fattori indispensabili per ridurre l'incidenza della nefropatia da mezzo di contrasto iodato. Ad oggi, tuttavia, i criteri di definizione e stadiazione della nefropatia da mezzo di contrasto si basano sulle oscillazioni della creatinemia e della diuresi, parametri caratterizzati da una bassa specificità che pertanto non consentono una diagnosi precoce. Lo scopo della presente *review* è quello di riesaminare le ultime evidenze sui meccanismi fisiopatologici che concorrono al danno renale da mezzo di contrasto iodato, sugli strumenti di stratificazione del rischio e sui nuovi *biomarkers* precoci di nefropatia da mezzo di contrasto, focalizzando altresì l'attenzione sulle strategie preventive maggiormente validate in letteratura.

PAROLE CHIAVE: mezzo di contrasto, nefropatia, fattori di rischio, diagnosi precoce, prevenzione.

Introduzione

La nefropatia da mezzo di contrasto iodato (*Contrast Induced Nephropathy* – CIN) rappresenta la terza causa di danno renale acuto (*Acute Kidney Injury* – AKI) acquisita durante un ricovero ospedaliero. La CIN ha un impatto nettamente sfavorevole sull'outcome del paziente, in quanto si associa ad un'elevata incidenza di eventi cardio-vascolari, una ridotta sopravvivenza sia nel breve che nel medio-lungo termine e a un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione, con importanti ripercussioni sulla spesa sanitaria. Un recente studio retrospettivo condotto su 11.249 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica ha inoltre dimostrato che lo sviluppo di CIN correla con una progressione più rapida verso l'insufficienza renale cronica [1,2]. Questi dati dipendono non solo dal numero sempre più crescente di procedure radiologiche eseguite per fini diagnostici e/o terapeutici, ma soprattutto dalle caratteristiche demografiche dell'utenza che beneficia di tali procedure: nella maggior parte dei casi, infatti, si tratta di pazienti anziani affetti da una o più comorbidità, (ad es., scompenso cardiaco cronico, ipertensione arteriosa, diabete mellito, malattia renale cronica – MRC – preesistente, etc.), che correlano con un aumentato rischio di CIN rispetto alla popolazione generale [3]. Sebbene l'associazione tra esposizione a mezzo di contrasto (MDC) e tossicità renale sia nota dagli anni '60, ad oggi non vi è accordo in letteratura sulle modalità di definizione e stadiazione della CIN, che si basano ancora su parametri, quali la creatininemia e la diuresi, privi di specificità e che non consentono una diagnosi precoce. Negli ultimi anni il tema della tossicità renale da MDC è stato oggetto di nuovi studi in ambito nefrologico, cardiologico e radiologico, che hanno consentito di acquisire importanti conoscenze sulla fisiopatologia, i fattori di rischio e le strategie di prevenzione della CIN. Lo scopo della presente review è stato quello di riesaminare le ultime evidenze sui meccanismi fisiopatologici che concorrono al danno renale da MDC, sugli strumenti di stratificazione del rischio e sui nuovi *biomarkers* precoci di CIN, focalizzando altresì l'attenzione sulle strategie preventive maggiormente validate in letteratura.

Definizione

In letteratura non esiste un consenso unanime riguardo i criteri di definizione della CIN. Sulla scorta dei risultati ottenuti da Harjai et al. [4], che hanno indagato su quale definizione correlasse maggiormente con il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori e di morte per tutte le cause a 6 mesi dall'esecuzione di un'arteriografia cardiaca, è stata proposta la definizione di CIN come il peggioramento acuto della funzionalità renale che determina un aumento della creatininemia ≥ 0.5 mg/dl o $\geq 25\%$ del valore di partenza a distanza di 48-72 ore dall'esposizione ad un mezzo di contrasto iodato. Gli stessi Autori sottolineavano la necessità di escludere le altre potenziali cause del peggioramento acuto della funzionalità renale prima di attribuirne la causa al MDC. In realtà, nei vari studi pubblicati in letteratura la diagnosi di CIN è stata formulata applicando criteri diversi tra di loro in termini di aumento della creatininemia rispetto al valore pre-MDC, con l'ovvia conseguenza di ottenere un andamento dei tassi di incidenza inversamente proporzionale all'entità della variazione della creatininemia utilizzata per la diagnosi. Inoltre, non vi è uniformità riguardo il tempo intercorso tra la prima determinazione della creatininemia e la somministrazione del MDC, nonché sulla durata del monitoraggio post-MDC della funzionalità renale, che oscilla da poche ore a due settimane [5]. Al fine di standardizzare i metodi di diagnosi e di stadiazione dell'AKI, le più recenti linee guida KDIGO [6] suggeriscono di applicare i criteri RIFLE e AKIN [7,8] per tutte le forme di AKI, indipendentemente dall'eziologia (Tabella I).

STADIO	INCREMENTO DELLA CREATININA SIERICA	DIURESIS
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.5-1.9 volte il valore basale OPPURE ▪ ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 mmol/l) rispetto al valore basale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 0.5 ml/kg/h per 6-12 ore
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2.0-2.9 volte il valore basale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 0.5 ml/kg/h per ≥ 12 ore
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3.0 volte il valore basale OPPURE ▪ ≥ 4 mg/dl (≥ 26.5 mmol/l) OPPURE ▪ Inizio della terapia sostitutiva OPPURE ▪ Riduzione del GFR < 35 ml/min/1.73 m² nei soggetti < 18 anni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0.3 ml/kg/h per ≥ 24 ore OPPURE ▪ Anuria ≥ 12 ore

Tabella I: Criteri KDIGO per la diagnosi e la stadiazione dell'AKI

Nonostante tutti gli sforzi finora profusi, l'impossibilità a stabilire con certezza il nesso di causalità tra esposizione a MDC e tossicità renale rimane ancora il vero tallone di Achille della Nefrologia in tema di CIN. Poiché la maggior parte dei trials non ha incluso un gruppo controllo, non è stato possibile stimare il rischio standard di AKI nei pazienti non esposti al MDC. In letteratura, tuttavia, numerosi studi dimostrano che una variazione considerevole della creatininemia durante un ricovero ospedaliero può verificarsi anche in assenza di esposizione al MDC. È quindi verosimile che una percentuale di pazienti venga catalogata erroneamente come CIN in quanto sviluppa un AKI per cause del tutto diverse dall'esposizione al MDC, quali ad esempio una complicanza clinica insorta durante la degenza (ad esempio sepsi, scompenso cardiaco), un aggravamento della patologia per la quale è stata posta indicazione alla procedura con MDC (occlusione intestinale, aneurisma dell'aorta addominale, embolia polmonare ecc) o l'insorgenza di complicanze durante la procedura stessa (ipotensione arteriosa, deplezione di volume, aritmie, ateroembolismo renale, infarto miocardico, emorragia) [5,9]. Il Contrast Media Safety Committee (CMSC) della Società Europea di Radiologia Urogenitale (European Society of Urogenital Radiology – ESUR) ha recentemente proposto un restyling della terminologia, che prevede l'abbandono dell'acronimo CIN in favore di due nuove espressioni, riportate sul più recente manuale sui MDC dell'America College of Radiology [10]:

- **Post-contrast acute kidney injury (PC-AKI):** include tutti gli episodi di AKI occorsi entro le 48 ore dalla somministrazione endovascolare di un MDC, pertanto descrive una diagnosi correlativa;
- **Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI):** fa riferimento solamente alle forme di AKI in cui è possibile dimostrare un nesso causale tra il MDC e la tossicità renale.

Nella pratica clinica, la distinzione tra PC-AKI e CI-AKI risulta di difficile attuazione. La concentrazione sierica della creatinina non correla solamente con l'entità del filtrato glomerulare, ma è influenzata anche da fattori non renali (età, sesso, massa muscolare scheletrica, stato di idratazione) che la rendono un marcatore non specifico per CI-AKI. Inoltre, la cinetica della creatinina sierica è molto lenta: essa inizia ad aumentare entro i primi 3 giorni dall'esposizione al MDC, raggiunge un picco di concentrazione entro il quinto giorno e rientra generalmente al valore basale nell'arco di 10-21 giorni, non consentendo pertanto una diagnosi precoce [11].

Nuovi biomarkers

I limiti legati alla definizione di CI-AKI basata solamente sulle oscillazioni della creatininemia ha spinto molti Autori a ricercare nuovi marcatori più precoci e sensibili di nefrotossicità da MDC.

La cistatina C è una proteina codificata dal gene CST3, appartenente alla famiglia delle cistein proteasi. Poiché la sua concentrazione sierica non risente della massa muscolare, dell'età e del sesso del paziente, essa rappresenta una valida alternativa alla creatinina per la misurazione del GFR, soprattutto nella popolazione anziana. Nello studio di Briguori et al. [12], condotto su 410 pazienti sottoposti ad arteriografia coronarica e/o periferica e/o ad angioplastica, è stato dimostrato che l'aumento del 10% dei valori plasmatici di cistatina C a 24 ore dall'esposizione al MDC è suggestivo per CI-AKI al pari dell'aumento della creatinina sierica ≥ 0.3 mg/dl dopo 48 ore. Analogamente, una recente metanalisi, avente come obiettivo quello di stabilire l'esatto timing per la determinazione della cistatina C sierica, ha confermato che una latenza temporale di 24 ore rispetto alla somministrazione del MDC garantisce un'accuratezza diagnostica ottimale [13]. Lo studio di Nozue et al. ha inoltre stabilito che una concentrazione sierica di cistatina C >1.26 mg/L prima del MDC predice il CI-AKI con sensibilità e specificità del 75% e del 73%, rispettivamente [14].

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) è una proteina sintetizzata dai neutrofili a seguito dell'attivazione dei recettori toll-like (TLR), con l'obiettivo di legare il ferro sottraendolo ai batteri ed inibendone la crescita. Successivamente si è scoperto che le cellule tubulari renali producono NGAL in risposta a molteplici fattori di stress e/o danno cellulare. Dallo studio di Akrawinthawong et al. [15] è emerso che i valori pre-procedurali di NGAL sono più alti nei pazienti con GFR più basso e che il delta di incremento post-MDC di NGAL rispecchia tale proporzionalità inversa rispetto al GFR di partenza; è inoltre emerso che il raddoppio dei valori di NGAL rispetto al basale costituisce un criterio affidabile di CI-AKI al pari dei criteri KDIGO. Haase et al. [16] hanno dimostrato che, in assenza di alterazioni della creatinina sierica, pazienti con aumento di NGAL possono avere un AKI subclinico e prognosi peggiore rispetto ai pazienti con valori normali. Più recentemente, Nusca et al. hanno riportato che i valori di NGAL post-MDC mostrano una forte correlazione positiva con l'aumento della creatininemia; in particolare, un aumento di NGAL sierico >96 ng/ml dopo 6 ore dall'esposizione al MDC predice l'insorgenza di CI-AKI con una sensibilità del 53% e una specificità del 74% [17]. Occorre tuttavia tener presente che aumenti di NGAL sono stati riscontrati in altre patologie quali artrite reumatoide, ipertiroidismo e ridotta tolleranza glucidica, pertanto la poca specificità e sensibilità possono costituire un limite al suo utilizzo come marker di CI-AKI.

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) è un recettore transmembrana della fosfatidilserina ampiamente espressa sulle cellule del tubulo contorto prossimale. A seguito di un danno tubulare renale, il dominio extracellulare di KIM-1 si separa dal dominio transmembranario per azione di enzimi proteolitici ed è rilasciato nelle urine. Grazie alle sue proprietà biologiche, KIM-1 è stato oggetto di studio come *biomarker* urinario precoce di danno tubulare in numerosi scenari clinici, quali diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio, necrosi tubulare acuta e disfunzione del graft nei pazienti portatori di trapianto renale [18,19]. In un recente lavoro, Liao et al. hanno dimostrato che nei pazienti che sviluppano un CI-AKI dopo arteriografia coronarica, i valori urinari di KIM-1 aumentano significativamente rispetto al basale già dopo 6 ore dall'esposizione al MDC, raggiungono un picco a 12-24 ore per poi ridursi dopo 48 ore, con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo dei pazienti che non sviluppano CI-AKI [20].

N-Acetyl-b-Glucosaminidase (NAG) è un enzima lisosomiale normalmente escreto nelle urine come conseguenza del normale processo di esocitosi da parte delle cellule tubulari prossimali. Elevati

livelli urinari di NAG sono stati riscontrati in pazienti esposti a metalli pesanti, solventi, e/o aminoglicosidi, nonché in casi di glomerulopatie compresa la nefropatia diabetica [21]. Sulla base dei risultati di Ren et al, l'aumento della concentrazione urinaria di NAG in corso di CI-AKI è consensuale all'aumento della creatininemia, ma mostra un picco di attività enzimatica più precoce rispetto ad essa, aumentando del 50% rispetto al valore basale già dopo 24 ore dall'esposizione al MDC [22].

Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) è una proteina espressa principalmente nelle cellule epatiche, dove è coinvolta nel metabolismo degli acidi grassi a lunga catena e nel loro trasporto dalla membrana plasmatica verso i siti di ossidazione (perossisomi, mitocondri). L-FABP è iperespresso nelle cellule tubulari prossimali dopo un insulto ischemico. Valori urinari di L-FABP ≥ 24.5 $\mu\text{g/gCr}$ prima del MDC sembrerebbero rappresentare un fattore predittivo indipendente di CI-AKI, mentre l'entità dell'incremento dei suoi valori dopo un'ora dal MDC è espressione di danno renale e correla con il volume di MDC somministrato [14].

La $\beta 2$ -microglobulina è una proteina plasmatica presente ad alta concentrazione sulla superficie delle cellule del sistema immunitario come costituente degli antigeni del sistema HLA. Dai risultati dei lavori pubblicati in letteratura si evince che valori di $\beta 2$ -microglobulina al baseline > 2.8 mg/L predicono il CI-AKI in modo equiparabile alla cistatina C, con sensibilità e specificità del 75% e dell'80% rispettivamente [14,23].

Nel 2019, il gruppo di Mamoulakis et al. [24] ha dimostrato che l'esposizione al MDC determina un incremento dei valori ematici di dimetilarginina simmetrica-asimmetrica (Symmetric/Asymmetric DimethylArginine, SDMA-ADMA) con una cinetica molto rapida nelle prime 24 ore e un lento declino a partire dalle 48 successive al MDC, senza mai ritornare ai valori di partenza a differenza del gruppo controllo. Questi risultati confermano che le fluttuazioni di SDMA-ADMA rappresentano marcatori assoluti di disfunzione renale correlata al MDC in quanto espressione di danno ipossico-ischemico.

Tra gli altri *biomarkers* oggetto di studio occorre ricordare l'IL-18, i cui livelli urinari aumentati predicono il CI-AKI con 24 ore di anticipo rispetto alla creatininemia e correlano con un rischio elevato di eventi avversi maggiori cardio-vascolari dopo angiografia cardiaca [25], e la calprotectina urinaria, che può essere di ausilio nella diagnosi differenziale tra AKI pre-renale e parenchimale [26]. Per contro, un recente studio non ha mostrato differenze statisticamente significative di concentrazione urinaria di Tissue Inhibitor of MetalloProteinase 2 (TIMP-2) e Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP-7) prima e dopo TC con MDC in pazienti critici, lasciando supporre che la nefrotossicità da MDC non interferisca con l'attività dei biomarcatori renali di arresto del ciclo cellulare [27].

Patogenesi

Nonostante i significativi progressi ottenuti nell'ambito della ricerca sul CI-AKI, i meccanismi fisiopatologici che concorrono al danno renale da MDC restano ancora oggi non del tutto chiariti. Sulla scorta delle più recenti evidenze scientifiche, è stato elaborato un modello eziopatogenetico multifattoriale, in cui gli effetti del MDC sull'emodinamica intra-renale e la sua azione citotossica diretta sulle cellule tubulari prossimali sembrerebbero agire in modo sinergico.

Il sovvertimento primitivo dell'emodinamica renale spiega perché nelle prime fasi del CI-AKI si registri un declino del GFR a fronte di una funzione tubulare pressoché conservata. Una volta immesso nel torrente circolatorio, il MDC rilascia atomi liberi di iodio che alterano l'omeostasi dell'endotelio glomerulare in virtù di uno sbilanciamento tra molecole ad azione vasodilatativa

(ossido nitrico, prostaglandina E₂, bradichinina) e vasocostrittiva (endotelina 1, adenosina, angiotensina II, trombossano A₂) in favore di queste ultime. L'insulto ipossico-ischemico che ne deriva si ripercuote soprattutto sulla midollare renale, dove i meccanismi di trasporto tubulare e il basso flusso ematico nei *vasa recta* determinano una ridotta tensione di ossigeno rispetto alla corticale già in condizioni fisiologiche [28]. L'ipoperfusione della midollare è ulteriormente aggravata dalla differenza di osmolalità tra il MDC e i tessuti circostanti. Una volta giunto al dotto collettore midollare, il MDC incontra un ambiente iperosmolare per effetto del riassorbimento di acqua mediato dalle acquaporine. Ciò determina una maggiore viscosità del fluido tubulare e la compressione dei vasi venosi per effetto dell'aumento delle pressioni intra-tubulare e interstiziale, con ulteriore rallentamento del flusso ematico [29].

Alcuni studi *in vivo* e *in vitro* supportano l'ipotesi che il MDC sia in grado di esercitare un'azione citotossica diretta. A seguito dell'internalizzazione del MDC mediante endocitosi, le cellule tubulari prossimali vanno incontro a rigonfiamento, vacuolizzazione, appiattimento e perdita dei microvilli fino all'apoptosi. Lo sbilanciamento energetico che ne deriva promuove il rilascio di radicali liberi e di altre specie reattive dell'ossigeno (ROS), aumenta lo stress ossidativo e accelera il consumo di ossido nitrico, aggravando ulteriormente il danno ipossico-ischemico [30]. Il rilascio di proteine intracitoplasmatiche nel lume tubulare rallenta il flusso urinario, prolungando il tempo di contatto tra il MDC e le cellule epiteliali tubulari.

Fattori di rischio

La più grave condizione clinica di rischio di CI-AKI è rappresentata dalla IRC pre-esistente. Nello studio di Tsai et al., condotto su 985.737 pazienti sottoposti ad angiografia cardiaca percutanea, è emerso che le incidenze di CI-AKI e di CI-AKI con necessità di dialisi aumentano significativamente al ridursi del GFR di partenza, passando dal 5.2% e dallo 0.07% nei soggetti con funzione renale normale al 26.6% e al 4.3% nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m², rispettivamente. I pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m² e infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) costituiscono il sottogruppo a maggior rischio, con incidenza di CI-AKI del 36.9% e di CI-AKI con necessità di dialisi del 7.2% [31]. Una recente metanalisi ha inoltre dimostrato una associazione statisticamente significativa tra CI-AKI e altre condizioni riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo di IRC, quali diabete mellito, neoplasia ed età >65 anni [32]. In atto non è stato individuato un valore soglia di eGFR al di sotto del quale il rischio di CI-AKI possa considerarsi realmente aumentato. Le più recenti linee guida ESUR e KDIGO [6,33] raccomandano di utilizzare la formula CKD-EPI [34] per la misura del GFR e di adottare strategie di prevenzione di CI-AKI in presenza di un eGFR <45 ml/min/1.73 m².

Le condizioni emodinamiche del paziente al momento dell'esposizione al MDC giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo di CI-AKI. Lo studio di Chong et al. [35] ha mostrato come l'incidenza di CI-AKI sia significativamente più elevata nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angiografia cardiaca in urgenza (8.2%) rispetto ai pazienti sottoposti a coronarografia in elezione (4.3%), probabilmente perché in regime di urgenza spesso non vi è il tempo necessario per un'adeguata profilassi. Nello studio di Dangas et al, parametri quali ipotensione peri-procedurale, ipovolemia vera o efficace, basso ematocrito, edema polmonare, contropulsatore aortico e frazione di eiezione <40% hanno mostrato il più alto potere predittivo di CI-AKI su un campione di 7200 pazienti sottoposti ad angiografia cardiaca percutanea [36]. Numerosi studi (per lo più non controllati) sembrano infine supportare l'ipotesi di un possibile ruolo predisponente al CI-AKI di iperuricemia, sesso femminile, anemia, infiammazione, sanguinamento peri-procedurale, iperglicemia, elevati livelli di *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) e iperomocisteinemia [37–43].

Accanto ai fattori “intrinseci”, ovvero legati al paziente, occorre tenere in considerazione anche gli aspetti strettamente correlati alla procedura. È stato ampiamente dimostrato che la tossicità renale e sistemica del MDC è proporzionale alla sua osmolalità, la quale a sua volta dipende dal grado di solubilità per dissociazione elettrolitica. L’avvento dei MDC non-ionici a bassa osmolalità (LOCM) e degli agenti iso-osmolari (IOCM) ha ridotto drasticamente l’incidenza di eventi avversi grazie ad una minore interazione con le proteine plasmatiche e le membrane cellulari rispetto ai MDC ionici ad elevata osmolalità (HOCM) di vecchia generazione [44]. Il fattore di rischio legato alla procedura più importante e più facilmente quantificabile riguarda la dose di MDC, che a sua volta è funzione della via di somministrazione utilizzata. L’incidenza media di CI-AKI nella popolazione generale dei pazienti sottoposti ad arteriografia cardiaca si attesta al 2% nei pazienti che non presentano fattori di rischio noti, mentre raggiunge il 45% nei pazienti diabetici e/o affetti da IRC con eGFR <60 ml/min/1.73 m² fino ad arrivare al 90% nei pazienti con uremia terminale [45,46]. Per contro, nel caso di somministrazione di MDC per via endovenosa i tassi di incidenza del CI-AKI si riducono notevolmente, al punto da risultare sovrapponibili a quelli dell’AKI per tutte le cause nella popolazione non esposta a MDC [47,48]. L’ipotesi più accreditata è che la via intra-arteriosa aumenti il rischio di nefrotossicità a causa dell’esposizione brusca e improvvisa ad una quantità di MDC più concentrata. Ad oggi non è stata individuata una dose soglia di rischio per CI-AKI. L’indice di Cigarroa [49] propone di individualizzare la dose in funzione del peso corporeo e della creatinemia del paziente, secondo la formula: peso corporeo (in kg) x 5/sCr. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell’Associazione Europea di Cardiocirurgia Toracica (EACTS) suggeriscono una dose massima non superiore ai 4 ml/kg, o comunque inferiore a 350 ml, oppure un rapporto tra volume totale di MDC ed eGFR inferiore a 3.4 [50,51]. I risultati dello studio di Liu et al. [52] dimostrano un’associazione tra il rapporto volume di MDC/clearance della creatinina >2.44 e rischio di CI-AKI. Le linee guida ESUR [33] raccomandano di attendere non meno di 48-72 ore prima di ripetere l’angiografia cardiaca e di mantenere il rapporto tra dose di MDC (in grammi di iodio) e eGFR assoluto (in ml/min/1,73 m²) inferiore a 1.1 o il rapporto tra volume di MDC (in ml) e eGFR (in ml/min/1,73 m²) sotto 3.0 quando si utilizza una concentrazione di MDC di 350 mg/ml. Recentemente sono stati introdotti in commercio nuovi dispositivi di iniezione automatica del MDC, sebbene il loro ruolo nel ridurre il rischio di CI-AKI non sia stato ancora dimostrato [53].

Numerosi farmaci, quali anti-infiammatori non steroidei, alcuni antibiotici e chemioterapici, sono riconosciuti quali potenziali agenti eziologici di AKI parenchimale, tuttavia non vi sono evidenze scientifiche sufficienti a raccomandarne la sospensione prima dell’esposizione al MDC. Lo studio CAPTAIN [54], ha indagato l’utilità della sospensione degli ACE inibitori e dei sartani come prevenzione del CI-AKI in 208 pazienti con IRC sottoposti ad angiografia cardiaca. I risultati hanno mostrato un tasso di incidenza globale di CI-AKI superiore nel gruppo dei pazienti che hanno continuato la terapia rispetto a chi l’ha sospesa (18.4% vs 10.9%); tuttavia, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica nei sottogruppi stratificati per età, diabete e score di rischio, pertanto non vi è sufficiente evidenza per raccomandarne la sospensione. Numerosi studi hanno infine dimostrato che l’uso della metformina nei pazienti diabetici che si sottopongono ad angiografia coronarica o a TC con MDC intravenoso non si associa ad un aumentato rischio di CI-AKI e di acidosi lattica [55,56]; tuttavia, le linee guida dell’American Society of Radiology ne raccomandano la sospensione in caso di CI-AKI o di eGFR <30 ml/min/1.73 m² [10]. I fattori di rischio per CI-AKI sono riassunti nella Tabella II.

LEGATI AL PAZIENTE	
▪ IRC pre-esistente	▪ Iperuricemia
▪ Diabete mellito	▪ Sesso femminile
▪ Età >65 anni	▪ Anemia
▪ Ipotensione arteriosa	▪ Infiammazione
▪ Ipovolemia	▪ Sanguinamento
▪ Basso ematocrito	▪ Iperglicemia
▪ Edema polmonare	▪ NT-proBNP elevato
▪ Contropulsatore aortico	▪ Iperomocisteinemia
▪ FE <40%	
LEGATI ALLA PROCEDURA	
▪ Osmolalità del MDC	▪ Procedura in urgenza vs in elezione
▪ Dose del MDC	▪ Ripetizione della procedura <48-72 ore
▪ Via di somministrazione del MDC	
LEGATI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA	
▪ FANS	▪ ACEi-ARBs (?)
▪ Antibiotici (aminoglicosidi)	▪ Metformina (?)
▪ Chemioterapici (cisplatino)	

Tabella II: Fattori di rischio per lo sviluppo di CI-AKI

Prevenzione e management

Le opzioni terapeutiche per il trattamento del CI-AKI sono estremamente limitate, pertanto è indispensabile identificare i fattori di rischio e approntare tempestivamente delle strategie di prevenzione. Numerosi Autori [57–59] hanno sviluppato e validato degli *scores*, in cui si attribuisce al paziente un punteggio in base alla presenza o meno di uno o più fattori di rischio per lo sviluppo di CI-AKI e/o di CI-AKI richiedente dialisi. Tuttavia, tali *scores* sono stati elaborati su popolazioni di pazienti sottoposti ad angiografia cardiaca e pertanto il loro utilizzo nei pazienti esposti a MDC intravenoso tende a sovrastimare il rischio di CI-AKI. Inoltre, essi includono variabili (ad esempio il volume di MDC somministrato) che possono essere conosciute solo dopo aver eseguito la procedura, limitando così il loro utilizzo come strumenti preventivi. Ulteriori studi sono necessari al fine di stabilire il reale valore predittivo di tali strumenti [60].

L'idratazione costituisce la principale strategia di prevenzione del CI-AKI. La soluzione salina isotonica (sodio cloruro 0.9%) e il sodio bicarbonato 1.4% costituiscono i cristalloidi più studiati. Il razionale del loro utilizzo è quello di espandere il volume extracellulare al fine di contrastare la vasocostrizione dovuta al MDC, aumentare il flusso urinario e accelerare il transito del MDC idrosolubile lungo il tubulo renale, riducendone l'effetto citotossico; inoltre, l'alcalinizzazione contribuisce a ridurre la formazione dei ROS. Molti studi pubblicati in letteratura dimostrano che la soluzione salina isotonica e il sodio bicarbonato sono parimenti efficaci nel prevenire il CI-AKI rispetto al placebo, senza tuttavia evidenziare una chiara superiorità dell'una rispetto all'altra in termini di incidenza di CI-AKI, dialisi, riduzione persistente del GFR e morte [61–65]. Il dato interessante è che gli studi che dimostrano una maggiore efficacia del sodio bicarbonato sono accomunati da un protocollo di infusione rapida come quello proposto da Merten et al. [66] (bolo di 3 ml/kg/h per un'ora prima della procedura, seguiti da un'infusione di 1 ml/kg/h per 6 ore dopo l'esposizione al MDC), mentre i protocolli di prevenzione che utilizzano la soluzione salina isotonica considerano più efficace una dose di 1-1.5 mL/kg/h a partire da 6-12 ore prima della somministrazione del MDC e per le successive 6-24 ore. Da questo dato si può quindi dedurre che il sodio bicarbonato risulti più utile della soluzione salina isotonica quando non c'è tempo di eseguire un'idratazione prolungata, ossia nelle procedure in emergenza, grazie alla capacità di correggere rapidamente l'acidosi metabolica e l'ipovolemia circolatoria, condizioni che più facilmente si associano agli eventi cardiaci acuti e che possono contribuire al danno renale. [67].

Occorre tuttavia sottolineare che non tutti gli Autori concordano sull'efficacia dell'espansione del volume extracellulare: in un recente trial, infatti, Nijssen et al. concludono che l'idratazione endovenosa non migliora i tassi di incidenza di CI-AKI rispetto al gruppo di pazienti non sottoposti a profilassi, gravando pertanto inutilmente sui costi di ospedalizzazione [68]. In atto, le linee guida [6,69] suggeriscono di utilizzare il sodio bicarbonato e la soluzione salina isotonica in modo equiparabile nei pazienti ad alto rischio di CI-AKI, mentre l'idratazione mediante il solo intake orale di fluidi non è raccomandata in quanto non supportata da una chiara evidenza scientifica. Viene inoltre suggerito il ricorso ad uno schema di infusione individualizzato per tipo di soluzione, volume e durata nei pazienti con IRC e/o insufficienza cardiaca severa al fine di prevenire l'eccessiva espansione del volume extra-cellulare [70,71]. In tale ottica, nella pratica clinica di molte unità di terapia intensiva coronarica si fa ricorso al sistema RenalGuard, un apparecchio capace di infondere automaticamente una quantità di liquidi pari alla quantità di urina prodotta dal paziente. In questo modo è possibile forzare farmacologicamente la diuresi mediante furosemide e contemporaneamente reintegrare la volemia, prevenendo sia l'ipovolemia indotta dal diuretico sia l'ipervolemia da idratazione forzata. A tal proposito, è stata pubblicata una recente metanalisi che conferma l'efficacia del sistema RenalGuard nel ridurre il rischio di CI-AKI, eventi avversi maggiori e necessità di ricorso alla dialisi nei pazienti con IRC sottoposti a coronarografia [72].

Sulla base dell'assunto che l'incremento della diuresi riduce la tossicità diretta da contatto del MDC sulle cellule tubulari renali, alcuni trials hanno sperimentato protocolli alternativi di prevenzione del CI-AKI, combinando l'idratazione con l'uso di diuretici al fine di forzare la diuresi ed evitare il sovraccarico volemico [73–75]. Sebbene tali studi abbiano mostrato una riduzione del tasso di CI-AKI rispetto agli schemi di idratazione convenzionali, la loro eterogeneità in termini di popolazione arruolata e di protocolli di idratazione utilizzati rende i risultati difficilmente comparabili. Al momento non vi è una forte evidenza a favore del ricorso alla diuresi forzata.

Numerosi farmaci sono stati testati per la prevenzione del CI-AKI, con risultati controversi. La N-acetilcisteina (NAC) esercita un'azione antiossidante protettiva nei confronti dei ROS e induce un effetto vasodilatativo che contrasta la vasocostrizione da MDC attraverso la stabilizzazione dell'ossido nitrico tissutale. Tepel et al. [76] hanno per primi dimostrato che la NAC, associata all'idratazione, è efficace nella riduzione del CI-AKI in un gruppo di 83 pazienti con insufficienza renale moderata/severa sottoposti a TAC con MDC. I risultati positivi di alcuni studi e meta-analisi iniziali non sono stati confermati in studi randomizzati, probabilmente anche a causa della diversa posologia prescritta: sembrerebbe infatti che dosi di NAC di 2400-6000 mg/die garantiscano una riduzione significativa del rischio di CI-AKI rispetto a dosi inferiori [77]. L'uso di N-acetilcisteina (NAC) in combinazione con l'infusione di cristalloidi è raccomandato dalle linee guida KDIGO [6] e da quelle dell'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) [78]. I risultati dei trials e delle metanalisi più recenti sembrano tuttavia non dimostrarne un ruolo protettivo nei pazienti sottoposti ad angiografia e a TC con MDC endovenoso, anche in combinazione con soluzione salina o sodio bicarbonato [79,80].

Le statine hanno dimostrato di possedere numerosi effetti pleotropici in grado di attenuare gli effetti tossici del MDC. Esse riducono l'espressione dei recettori dell'angiotensina e la sintesi di endotelina, aumentano la biodisponibilità di ossido nitrico e limitano la produzione di ROS; inoltre, esse sono in grado di inibire *in vitro* l'endocitosi nelle cellule tubulari renali mediante l'inibizione dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi [81]. Alcuni Autori hanno dimostrato che la somministrazione al momento dell'ospedalizzazione di rosuvastatina 40 mg o di atorvastatina 80 mg in pazienti con sindrome coronarica acuta candidati ad angiografia cardiaca riduce significativamente l'incidenza di CI-AKI [82,83]. Altri studi invece concludono che la riduzione del

tasso di CI-AKI nei pazienti trattati con statina + idratazione non sia significativa rispetto alla sola idratazione nei pazienti che non assumevano la statina, mentre la significatività statistica è stata osservata solo nei casi in cui la statina veniva aggiunta all'idratazione e alla NAc orale [84]. Sulla base dei dati disponibili in letteratura, le statine sembrerebbero più efficaci nei pazienti *naïve* con sindrome coronarica acuta e con elevati valori di proteina C reattiva. In questo scenario, infatti, l'azione antiossidante e di inibizione dell'endocitosi del MDC a livello tubulare appare più marcata; per contro, i pazienti già in trattamento con statina al momento dell'esposizione al MDC sono meno responsivi, probabilmente perché hanno sviluppato un meccanismo di tolleranza nei confronti di tali effetti [85]. In atto non esistono raccomandazioni circa l'utilizzo delle statine come profilassi del CI-AKI.

Due recenti metanalisi hanno indagato il possibile ruolo della teofillina come profilassi del CI-AKI, evidenziandone un tendenziale ma non significativo effetto nefroprotettivo [86,87]. Tale effetto sembrerebbe essere più evidente quando la teofillina viene aggiunta ad altri regimi preventivi standardizzati, in particolare infusione di soluzione salina 0.9% o sodio bicarbonato [88,89]. I possibili effetti collaterali sul sistema cardio-vascolare limitano l'uso della teofillina nella pratica clinica e le attuali linee guida non ne raccomandano l'utilizzo per la profilassi del CI-AKI.

Alcuni studi inizialmente avevano fornito risultati promettenti sull'utilizzo dell'acido ascorbico come profilassi del CI-AKI [90]. La maggioranza dei trials e delle metanalisi pubblicati sull'argomento hanno invece confutato tale ipotesi dimostrando che l'acido ascorbico, sia da solo che in combinazione con NAc o pentossifillina, non dà alcun beneficio sulla prevenzione del CI-AKI rispetto all'idratazione standard [91].

Le misure preventive finora descritte sono state testate su pazienti con eGFR tra 59 e 40 ml/min/1.73 m², mentre pochi studi hanno arruolato pazienti con IRC severa, per i quali la nefrotossicità da MDC rappresenta un rischio di peggioramento ulteriore e di ingresso in dialisi. Sulla base della nota capacità dell'emodialisi intermittente di rimuovere fino al 90% del MDC in una singola seduta, alcuni studi hanno valutato l'utilità delle metodiche dialitiche sulla prevenzione del CI-AKI. L'unica metanalisi sull'argomento ha preso in considerazione 11 studi per un totale di 1010 pazienti con IRC stadio 3-5 sottoposti a trattamento angiografico o a studio TC con MDC endovenoso. I pazienti che hanno eseguito un trattamento emodialitico peri-procedurale (emodialisi intermittente in 8 studi, emofiltrazione o emodiafiltrazione negli altri 3 studi) hanno registrato una incidenza di CI-AKI del 23.3% rispetto al 21.2% dei pazienti trattati con terapia medica convenzionale, dimostrando che la dialisi non apporta alcun beneficio statisticamente significativo [92]. Rispetto alle metodiche intermittenti, l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVV-H) ha fornito risultati migliori. Marenzi et al. [93] hanno reclutato 92 pazienti con GFR <30 ml/min/1.73 m² sottoposti a coronarografia, a cui era stata somministrata soluzione salina pre-MDC, al fine di confrontare tre diversi protocolli di prevenzione del CI-AKI. Gli Autori hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a CVV-H 6 ore prima e 18-24 ore dopo la procedura presentavano un minor tasso di CI-AKI (3%) rispetto al gruppo trattato solo nelle 18-24 ore successive alla procedura (26%) e al gruppo controllo che ha proseguito solo l'idratazione (40%). Guastoni et al. [94] hanno proposto un protocollo post-procedura che prevedeva una CVV-H in prediluizione di 6 ore con concomitante somministrazione di 2000 ml di soluzione salina e ultrafiltrazione tale da ottenere un bilancio dei fluidi in pareggio; erano inoltre previste l'idratazione peri-procedurale per via endovenosa e la somministrazione di NAc. Su un totale di 53 pazienti arruolati sottoposti a coronarografia sia in elezione che in urgenza, gli Autori hanno dimostrato che la CVV-H della durata di 6 ore è in grado di rimuovere la stessa quantità di MDC rispetto a una durata di 12 ore, riportando un'incidenza globale di CI-AKI del 7.5%. I benefici della CVV-H possono dipendere dalla peculiarità del trattamento, che garantisce un'ottimale idratazione

pre-procedurale e una maggiore stabilità emodinamica durante la procedura rispetto all'emodialisi convenzionale.

In sintesi, le evidenze sul rapporto rischio-beneficio nell'utilizzo dell'emodialisi intermittente per la prevenzione del CI-AKI in pazienti con IRC grave sono di bassa qualità e di incerto significato, mentre sembrano riconoscere un possibile ruolo alle tecniche convettive continue, soprattutto se combinate con altre strategie preventive. Le linee guida, tuttavia, non raccomandano il ricorso alle tecniche dialitiche per la prevenzione del CI-AKI. Analogamente, nei pazienti già in trattamento sostitutivo non è ritenuto necessario programmare la dialisi subito dopo l'esposizione al MDC, a meno che l'intento sia quello di minimizzare il sovraccarico volêmico.

Conclusioni

Il CI-AKI costituisce una seria complicanza per i pazienti sottoposti a procedure diagnostiche e/o interventistiche che prevedono l'utilizzo del MDC, sebbene la sua incidenza appaia sovrastimata.

L'individuazione dei pazienti a rischio, la correzione dell'instabilità emodinamica peri-procedurale e la sospensione dei farmaci nefrotossici costituiscono passaggi indispensabili per ridurre il rischio di CI-AKI.

L'espansione del volume extracellulare mediante infusione di cristalloidi e l'utilizzo del più basso volume possibile di MDC rappresentano le uniche misure preventive di comprovata efficacia in letteratura. L'utilizzo di un modello di prevenzione integrato, che includa anche la somministrazione pre-procedurale di NAc orale ad alte dosi, l'uso delle statine nei pazienti *naïve* e la sospensione dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone nel periodo peri-procedurale potrebbe condurre ad una riduzione più significativa dell'incidenza di CI-AKI nei soggetti ad alto rischio, sebbene ulteriori trials clinici randomizzati siano necessari per dimostrarlo.

L'emofiltrazione continua post-procedurale costituisce un'opzione interessante per i pazienti con IRC severa sottoposti a interventi coronarici invasivi non elettivi, ma la carenza di trials clinici randomizzati rende in atto tale strategia poco praticabile.

NGAL ha fornito i risultati più promettenti come marcatore precoce e sensibile di nefrotossicità da MDC e il suo utilizzo nella pratica clinica può costituire uno strumento aggiuntivo per la diagnosi e la prevenzione del CI-AKI. Ulteriori studi sono necessari al fine di validare l'utilizzo dei nuovi *biomarkers* come fattori predittivi di recupero della funzione renale o di evoluzione verso l'uremia terminale nel periodo di monitoraggio post-MDC.

BIBLIOGRAFIA

1. Kooiman J, Seth M, Nallamotheu BK et al. Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv* 2015 Jun;8(6):e002212. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002212>
2. 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; 78:803-09. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.258>
3. Guastoni C, De Servi S, Covella P et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury. *G Ital Nefrol* 2012; 29(S58):S33-45.
4. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008; 101:812-19.
5. Newhouse JH, Kho D, Rao QA et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(2):376-82. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3280>
6. K-DIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2. Section 4: Contrast-induced AKI: 69-88.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4):R204-12.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
9. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE et al. Contrast induced nephropathy. *Circulation* 2015; 132(20):1931-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672>
10. Kodzwa R. Updates to the ACR manual on contrast media. *Radiol Technol* 2019; 91(1):97-100.
11. Genovesi E, Romanello M, De Caterina R. Contrast-induced acute kidney injury in cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17(12):984-1000. <https://doi.org/10.1714/2612.26891>
12. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 121:2117-22.
13. Chen CT, Chang LY, Chuang CW et al. Optimal measuring timing of cystatin C for early detection of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett* 2020; 318:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.011>
14. Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I. Predictive value of serum cystatin C, β 2-microglobulin, and urinary liver-type fatty acid-binding protein on the development of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Interv Ther* 2010 Jul; 25(2):85-90. <https://doi.org/10.1007/s12928-010-0014-3>
15. Akrawinthewong K, Ricci J, Cannon L, et al. Subclinical and clinical contrast-induced acute kidney injury: data from a novel blood marker for determining the risk of developing contrast-induced nephropathy (ENCINO), a prospective study. *Ren Fail* 2015; 37:187-91. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.991994>
16. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1752-61.
17. Nusca A, Miglionico M, Proscia C et al. Early prediction of contrast-induced acute kidney injury by a "bedside" assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin during elective percutaneous coronary interventions. *PLoS One* 2018; 13(5):e0197833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197833>
18. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125:293-9 (discussion p. 299).
19. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237-44.
20. Liao B, Nian W, Xi A et al. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN). *Med Sci Monit* 2019; 25:565-570. <https://doi.org/10.12659/MSM.912569>
21. Bazzi C, Petrini C, Rizza V et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11):1890-6.
22. Ren L, Ji J, Fang Y. Assessment of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy. *J Int Med Res* 2011; 39(2):647-53.
23. Li S, Zheng Z, Tang X et al. Preprocedure and Postprocedure Predictive Values of Serum β 2-Microglobulin for Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography: A Comparison With Creatinine-Based Parameters and Cystatin C. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39(6):969-

74. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000294>
24. Mamoulakis C, Fragkiadoulaki I, Karkala P, et al. Contrast-induced nephropathy in an animal model: evaluation of novel *biomarkers* in blood and tissue samples. *Toxicol Rep* 2019; 6:395-400.
25. Ling W, Zhaohui N, Ben H et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive *biomarkers* in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.*2008; 108(3):c176-81. <https://doi.org/10.1159/000117814>
26. Heller F, Frischmann S, Grunbaum M, et al. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2347-55.
27. Rouve E, Lakhali K, Salmon Gandonnière C et al. Lack of impact of iodinated contrast media on kidney cell-cycle arrest *biomarkers* in critically ill patients. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):308. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1091-2>
28. Genovesi E, Romanello M, De Caterina R. Contrast-induced acute kidney injury in cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17(12):984-1000. <https://doi.org/10.1714/2612.26891>
29. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J* 2012; 33:2007-15.
30. Morcos R, Kucharik M, Bansal P et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Review and Practical Update. *Clin Med Insights Cardiol* 2019; 13:1179546819878680. <https://doi.org/10.1177/1179546819878680>
31. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1-9.
32. Moos SI, van Vemde DN, Stoker J et al. Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2013; 82(9):e387-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.029>
33. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018; 28(7):2845-55. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
35. 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; 23:451-59.
36. Dangas G, Iakovou I, Nikolisky E et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95(1):13-19.
37. Kanbay M, Solak Y, Afsar B et al. Serum uric acid and risk for acute kidney injury following contrast: an evaluation of epidemiology, clinical trials, and potential mechanisms. *Angiology* 2017; 68(2):132-44. <https://doi.org/10.1177/0003319716644395>
38. Kiski D, Stepper W, Breithardt G et al. Impact of female gender on frequency of contrast medium-induced nephropathy: post hoc analysis of dialysis versus diuresis trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(7):1363-68. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1821>
39. Kwasa EA, Vinayak S, Armstrong R, et al. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br J Radiol* 2014; 87(1041):20130738. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130738>
40. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H et al. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(14):1260-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.086>
41. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010; 160:1170-77.
42. Liu YH, Liu Y, Zhou YL, et al. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide with contrast-induced nephropathy and long-term outcomes in patients with chronic kidney disease and relative preserved left ventricular function. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e358.
43. Kim SJ, Choi D, Ko YG, et al. Relation of homocysteinemia to contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 108:1086-91.
44. Feltrin GP, Zandonà M, Borile V et al. Fundamentals on iodinated contrast media and adverse reactions. *Radiol Med* 2004; 107(4 S1):8-31.
45. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
46. Genovesi E, Romanello M, De Caterina R. Contrast-induced acute kidney injury in cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17(12):984-1000. <https://doi.org/10.1714/2612.26891>
47. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 267:119-28.
48. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an

- independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology* 2014; 273:714-25.
49. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649-52.
 50. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35:2541-619.
 51. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.; 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.
 52. Liu Y, Chen JY, Tan N, et al. Safe limits of contrast vary with hydration volume for prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography among patients with a relatively low risk of contrast-induced nephropathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(6): 1-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001859>
 53. Mehran R, Faggioni M, Chandrasekhar J, et al. Effect of a contrast modulation system on contrast media use and the rate of acute kidney injury after coronary angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11:1601-10.
 54. Baine KR, Rahim S, Etherington K, CAPTAIN Investigators, et al. Effects of withdrawing vs. continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: results from the angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker and contrast induced nephropathy in patients receiving cardiac catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J* 2015; 170:110-16.
 55. Jung J, Cho YY, Jung JH, et al. Are patients with mild to moderate renal impairment on metformin or other oral anti-hyperglycaemic agents at increased risk of contrast-induced nephropathy and metabolic acidosis after radiocontrast exposure? *Clin Radiol* 2019; 74(8):651.e1-651.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.011>
 56. Namazi MH, AlipourParsa S, Roohigilani K et al. Is it necessary to discontinue metformin in diabetic patients with GFR >60 ml/min per 1.73 m² undergoing coronary angiography: A controversy still exists? *Acta Biomed* 2018; 89(2):227-32. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.5446>
 57. 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; 44:1393-99.
 58. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1515-19.
 59. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol* 2013; 163(1):46-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.079>
 60. Allen DW, Ma B, Leung KC, et al. Risk prediction models for contrast-induced acute kidney injury accompanying cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017; 33(6):724-36.
 61. Weisbord S. D., Gallagher M., Jneid H., et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(7):603-14. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710933>
 62. Wang Z, Song Y, A G, Li Y. Role of Hydration in Contrast-Induced Nephropathy in Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J* 2019; 60(5):1077-82. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-725>
 63. Valette X., Desmeulles I., Savary B., et al. Sodium bicarbonate versus sodium chloride for preventing contrast-associated acute kidney injury in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 2017; 45(4):637-44. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002267>
 64. Kooiman J, de Vries JPM, Van der Heyden J et al. Randomized trial of one-hour sodium bicarbonate vs standard periprocedural saline hydration in chronic kidney disease patients undergoing cardiovascular contrast procedures. *PLoS One* 2018; 13(2):e0189372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189372>
 65. Timal RJ, Kooiman J, Sijkens YWJ, et al. Effect of No Prehydration vs Sodium Bicarbonate Prehydration Prior to Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prevention of Postcontrast Acute Kidney Injury in Adults With Chronic Kidney Disease: The Kompas Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7428>
 66. 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.
 67. Meier PP, Gurm HS Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* 2010; 105(7):1042-43.
 68. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective,

- randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389(10076):1312-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30057-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30057-0)
69. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Contrast-induced acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018; 28(7):2856-69. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4>
 70. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1814-23.
 71. Cai Q, Jing R, Zhang W, et al. Hydration Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *J Interv Cardiol* 2020; 2020:7292675. <https://doi.org/10.1155/2020/7292675>
 72. Shah R, Wood SJ, Khan SA et al. High-volume forced diuresis with matched hydration using the RenalGuard System to prevent contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Cardiol* 2017; 40(12):1242-46. <https://doi.org/10.1002/clc.22817>
 73. 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; 124:1260-69.
 74. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:90-97.
 75. Usmiani T, Andreis A, Budano C, et al. AKIGUARD (Acute Kidney Injury GUARding Device) trial: in-hospital and one-year outcomes. *J Cardiovasc Med* 2016; 17:530-37.
 76. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New Engl J Med* 2000; 343(3):180-4.
 77. Trivedi H, Daram S, Szabo A et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *The American journal of medicine* 2009; 122(9):874.e9-15.
 78. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *Circulation* 2011; 124:e574-e651.
 79. Kang X, Hu DY, Li CB et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2015; 37(10):297-303. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1012985>
 80. Staniloae CS, Doucet S, Sharma SK et al. N-Acetylcysteine added to volume expansion with sodium bicarbonate does not further prevent contrast-induced nephropathy: results from the cardiac angiography in renally impaired patients study. *J Interv Cardiol* 2009; 22(3):261-5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2009.00456.x>
 81. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1419-28.
 82. Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:71-9.
 83. Bidram P, Roghani F, Sanei H, et al. Atorvastatin and prevention of contrast induced nephropathy following coronary angiography. *J Res Med Sci* 2015; 20:1-6.
 84. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164(6):406-16. <https://doi.org/10.7326/M15-1456>
 85. Toso A, Leoncini M, Maioli M, et al. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1421-9.
 86. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 19; 148(4):284-94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00007>
 87. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1087-93. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1087>
 88. Baskurt M, Okcun B, Abaci O et al. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(9):793-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02173.x>
 89. Malhis M, Al-Bitar S, Al-Deen Zaiat K. The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-

- induced nephropathy. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(2):276-83.
90. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol 2013; 62:2167-75.
91. Albabtain MA, Almasood A, Alshurafah H et al. Efficacy of ascorbic acid, N-acetylcysteine, or combination of both on top of saline hydration versus saline hydration alone on prevention of contrast-Induced nephropathy: a prospective randomized study. J Interv Cardiol 2013; 26(1):90-6. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2012.00767.x>
92. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. Am J Med 2012; 125(1):66-78.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.029>
93. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. The American journal of medicine 2006; 119(2):155-62.
94. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F, et al. Continuous venovenous hemofiltration after coronary procedures for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic renal failure. Am J Cardiol 2014; 113(4):588-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.037>