

LA PREVENZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA MEZZO DI CONTRASTO

Carlo Guastoni¹, Stefano De Servi², Patrizia Covella¹, Corrado Turri¹, Barbara Gidaro¹, Nicoletta Bellotti¹, Antonia Stasi¹

¹U.O. Nefrologia, A.O. Ospedale Civile di Legnano, Legnano

²U.O. Cardiologia, A.O. Ospedale Civile di Legnano, Legnano

Prevention of contrast-induced acute kidney injury

Contrast-induced nephropathy (CIN) is one of the most frequent causes of acute kidney injury in hospitalized patients. Its incidence depends on patient risk factors (chronic kidney disease, diabetes, cardiovascular diseases and older age) and procedure-related factors (high contrast dose, intraarterial administration). Chronic kidney disease, especially if associated with diabetes, is the main risk factor for CIN. Hydration before and after contrast administration is the only preventive therapy that is strongly recommended by guidelines in patients at risk. CIN prevention studies have focused mainly on cardiac patients with a moderate renal risk (GFR 60-40 mL/min) who underwent intraarterial contrast administration. Many clinical trials have evaluated the efficacy of hydration associated with sodium bicarbonate and of N-acetylcysteine (NAC) in CIN prevention. Sodium bicarbonate infusion has shown better efficacy than saline infusion, particularly when short infusion times are needed, such as in emergency procedures. NAC has not shown any clear effect, and some positive study results have not been confirmed in other trials. The discussion is still open on the efficacy of renal replacement therapies for the prevention of CIN in individuals at high renal risk (GFR <30 mL/min), in whom CIN could mark the entrance to chronic dialysis.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

N-AcylCysteine, Bicarbonate infusion, Acute Kidney Injury (AKI), Contrast Induced Nephropathy (CIN), Prevention

PAROLE CHIAVE:

Acetilcisteina, Bicarbonato di sodio, Insufficienza renale acuta, Mezzo di contrasto, Nefropatia, Prevenzione

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Guastoni
U.O. Nefrologia
A.O. Ospedale Civile di Legnano
Via Papa Giovanni Paolo II
20025 Legnano (MI)
e-mail: carlo.guastoni@ao-legnano.it

DEFINIZIONE

Nella maggior parte dei trial clinici, nelle più recenti Linee Guida della Società Europea di Radiologia (ESUR) e nelle KDIGO, la nefropatia da mezzo di contrasto (MDC) (*contrast induced nephropathy*, CIN) viene definita da un aumento della creatininemia in valore assoluto ≥ 0.5 mg/dL o relativo $\geq 25\%$ rispetto al basale dopo 48-72 ore dall'utilizzo del mezzo di contrasto, non correlabile ad altre cause (1-3). Questa definizione è molto simile, ma non del tutto corrispondente, a quella del primo stadio della classificazione AKIN dell'insufficienza renale acuta (AKI) (2, 4), che considera un aumento della creatininemia ≥ 0.3 mg/dL o del 50% rispetto al valore basale.

La possibilità che il deterioramento della funzione renale possa non dipendere dalla somministrazione del MDC va sempre esclusa, in particolar modo alla luce degli studi che hanno valutato l'andamento della creatinina in pazienti ospedalizzati non sottoposti a MDC. Newhouse et al. hanno evidenziato incrementi della creatinina del 25% rispetto al basale nel 27% degli oltre 19000 pazienti ricoverati con una funzione renale normale che non avevano eseguito MDC (5). In accordo con questi risultati, Bruce et al. hanno osservato la stessa incidenza di insufficienza renale acuta, valutata con i parametri di diagnosi della CIN, tra i pazienti sottoposti a TAC con e senza MDC con creatinina tra 0.6 e 1.8 mg/dL (6).

La definizione di CIN basata sulla creatinina ha, tut-

tavia, dei limiti perché considera solo l'effetto sulla funzione renale, mentre sarebbe auspicabile poter utilizzare dei *markers* di danno cellulare renale equivalenti alle troponine in campo cardiologico.

Sono attualmente in fase di studio sia nel plasma (NGAL, cistatina C) che nelle urine (NGAL, KIM-1, IL-18, NAG) dei *biomarkers* di AKI più precoci e sensibili rispetto all'incremento della creatinina (7, 8), che sono stati valutati anche nella nefropatia da MDC.

Briguori et al. (9), in uno studio su 410 pazienti sottoposti ad arteriografia coronarica e/o periferica e/o ad angioplastica, hanno evidenziato che l'incremento del 10% della cistatina C plasmatica a 24 ore si correla significativamente con l'aumento della creatinina ≥ 0.3 mg/dL a 48 ore.

FATTORI DI RISCHIO E INCIDENZA DI CIN

Gli studi osservazionali su pazienti sottoposti a procedure cardiologiche con MDC intra-arterioso (10, 11) hanno evidenziato le condizioni cliniche (fattori di rischio legati al paziente) che comportano un'aumentata incidenza di CIN: insufficienza renale preesistente, diabete, età avanzata, scompenso cardiaco, ipovolemia, infarto miocardico, anemia, vasculopatia periferica e utilizzo di farmaci nefrotossici. Inoltre, sono stati evidenziati come fattori di rischio legati alla procedura la presenza di ipotensione pre- e intra-procedura e l'utilizzo del contropulsatore. Recentemente anche l'iperglicemia (12), la sindrome metabolica, l'iperuricemia (2) e l'iperomocisteinemia (13) sono state associate a un aumentato rischio di CIN. Viceversa, non c'è evidenza che l'utilizzo di farmaci ACE inibitori o bloccanti recettoriali dell'angiotensina sia associato a una maggiore incidenza di CIN (2, 14).

L'utilizzo di diuretici può rappresentare un fattore di rischio in caso di ipovolemia, ma non se associato a un'adeguata idratazione o nel paziente scompensato. Il mieloma e le altre paraproteinemie comportano un maggiore rischio di CIN se si associano a disidratazione o a insufficienza renale (15).

La più grave condizione clinica di rischio di CIN è senza dubbio rappresentata dalla riduzione della funzione renale. L'incidenza di CIN è quasi assente nei pazienti con funzione renale normale e varia dal 5 al 20% (16) nei pazienti sottoposti a procedure cardiologiche con MDC intra-arterioso affetti da preesistente insufficienza renale moderata.

Nei pazienti con diabete e insufficienza renale preesistente, l'incidenza può raggiungere anche il 50% dopo procedure coronariche (PCI) (17).

In una casistica recente su 399 pazienti sottoposti ad angioplastica con creatinina basale media di 1.12 ± 0.3 mg/dL (24% con GFR < 60 mL/min), l'inciden-

za globale di CIN è stata del 10.5%, valutata in base all'incremento assoluto della creatinina > 0.5 mg/dL o relativo $> 25\%$ o con la riduzione del GFR $> 25\%$ (18).

La misura del filtrato renale (GFR) ottenuta con la formula MDRD (19, 20) o con la formula CKD-EPI (21) rappresenta il *marker* della funzione renale da utilizzare per lo *screening* dei pazienti a rischio.

Il *cut off* del GFR nei confronti del rischio di CIN nella somministrazione intra-arteriosa può essere considerato al di sotto di 60 mL/min (1, 22). Secondo le recenti raccomandazioni della KDIGO (2), alla luce degli studi attuali sulla prevenzione della CIN, il *cut off* del GFR rispetto al rischio di CIN può ragionevolmente essere ridotto a 45 mL/min.

È molto importante nella CIN da somministrazione intra-arteriosa di MDC il concetto di rischio aggiuntivo. In due studi (11, 23), gli Autori, dopo aver individuato i fattori di rischio in una popolazione campione, sono stati in grado di formulare uno *score* di rischio che è stato validato su una successiva popolazione di pazienti.

Alla luce di queste considerazioni, le PCI "primarie" eseguite in urgenza in pazienti affetti da infarto miocardico acuto possono comportare un rischio molto elevato di CIN. In questi casi, infatti, il rischio è correlato da un lato alle condizioni di instabilità emodinamica del paziente e, dall'altro, alla mancanza di tempo sufficiente per un'adeguata profilassi della CIN (vedi di seguito) e alle dosi spesso elevate di MDC somministrato (vedi di seguito) (24).

I dati sull'incidenza della CIN nelle PCI "primarie" sono scarsi. In uno studio retrospettivo su 3037 pazienti, Chong et al. hanno osservato nei pazienti con GFR > 60 mL/min un'incidenza significativamente maggiore di CIN nel gruppo trattato con PCI primaria, rispetto a quello che era stato trattato in elezione (rispettivamente 8.2% rispetto al 4.3%; $p < 0.0005$) (25).

La somministrazione endovenosa (e.v.) di MDC comporta una minore incidenza di CIN, dovuta sia alla via di somministrazione in sé che alla minore dose somministrata (oggi nella TAC multistrato può essere inferiore a 100 mL).

Va detto che non sono disponibili delle analisi sui fattori di rischio di CIN dopo somministrazione e.v. di MDC come nei registri cardiologici. Ciò comporta che non sarebbe corretto misurare il rischio dopo una somministrazione e.v. con lo stesso *score* proposto per le procedure intra-arteriose.

In una recente *Review* sugli studi randomizzati controllati e osservazionali che hanno considerato l'incidenza complessiva di CIN dopo TAC con MDC, quest'ultima è risultata mediamente del 5.1% (3.5-21%) (26).

Kim et al. hanno evidenziato che l'incidenza di CIN era rispettivamente del 2.9% e del 12% nei pazienti con GFR 30-44 e < 30 mL/min (27).

Nello studio retrospettivo CONNECT su 493 pazienti sottoposti a TAC con MDC (28), l'incidenza di CIN era del 5.9% nei 169 pazienti con insufficienza renale cronica (creatinina *clearance* 36.1 ± 15.7 mL/min) e saliva al 7.1% quando l'insufficienza renale era associata a diabete.

Alla luce della minore incidenza dimostrata negli studi sulla somministrazione e.v., le recenti Linee Guida ESUR (1) concludono che un GFR inferiore a 45 mL/min vada considerato come *cut off* di rischio renale di CIN dopo MDC per via endovenosa.

I dati sui pazienti critici ricoverati in terapia intensiva sono scarsi. In uno studio su 75 pazienti con normale funzione renale sottoposti a TAC con MDC, l'incidenza di CIN (valutata con un incremento della creatinina >25%) è stata del 18%, mentre era assente nel gruppo controllo che non era stato sottoposto a MDC (29).

LA DOSE MASSIMALE DI MDC

Il fattore di rischio legato alla procedura più importante e più facilmente quantificabile è costituito dalla dose del MDC (2, 30, 31) (Tab. I) e per questo motivo le Linee Guida consigliano di intervallare di 72 ore un'eventuale doppia somministrazione nei pazienti a rischio (2).

Alcuni studi sulla somministrazione intra-arteriosa hanno individuato come *cut off* di rischio di CIN la dose di MDC al di sopra di quella ottenuta dalla formula: peso corporeo (in Kg) X 5 diviso il valore di creatinina plasmatica (indice di Cigarroa) (32).

In uno studio recente, Marenzi (30) ha valutato 561 pazienti sottoposti a PCI primaria per STEMI. Nei 130 pazienti che avevano un rapporto tra la dose "massimale", calcolata secondo l'indice di Cigarroa, e la dose effettivamente somministrata maggiore di 1 l'incidenza di CIN era significativamente maggiore rispetto ai 431 con un rapporto inferiore a 1.

La dose considerabile "a rischio" viene ridotta rispetto alla misurazione con il precedente indice se si considera un volume massimo del MDC non eccedente 3.7 volte il filtrato glomerulare misurato con la formula MDRD (33).

Un *panel* di esperti riuniti in una recente *Consensus Conference* considera il *cut off* di 100 mL per valori di GFR al di sotto di 60 mL/min (34).

Un altro indice proponibile potrebbe essere il GFR moltiplicato due volte (35).

Uno studio recente che ha analizzato retrospettivamente 1140 pazienti sottoposti a procedure coronariche ha evidenziato che il rapporto tra volume di MDC e la creatinina *clearance* (misurata con formula di Cockcroft-Gault) >2.62 era un fattore di rischio indipendente di CIN nelle successive 48-72 ore (36).

Nyman et al. hanno correlato il rischio di CIN al

rapporto tra la dose in grammi di iodio somministrata durante PCI e il GFR dei pazienti: l'incidenza di CIN era del 3%, con un rapporto <1 e aumentava al 25% quando il rapporto era ≥ 1 (37).

Secondo le Linee Guida delle Società Europee di Cardiologia (ESC) e di Chirurgia toracica (EACTS), la dose massima di MDC non deve superare i 4 mL/Kg (38).

Va detto che queste considerazioni sulla dose si riferiscono alla somministrazione intra-arteriosa e pertanto non sono applicabili alla somministrazione e.v. rispetto alla quale mancano studi di riferimento.

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA CIN

Nella maggioranza dei casi, la CIN regredisce dopo pochi giorni dalla somministrazione del MDC, tuttavia la sua presenza condiziona negativamente l'*outcome* successivo del paziente.

Negli studi osservazionali di registro in pazienti sottoposti a PCI, i pazienti che presentano CIN hanno dimostrato, in analisi univariate, una maggiore mortalità generale e cardiovascolare intraricovero e nel successivo *follow-up* (10, 39).

In uno studio retrospettivo di Budano et al., su 755 pazienti sottoposti a coronarografie selettive o in urgenza, la presenza di CIN, definita dall'aumento del valore di creatinina ≥ 0.5 mg/dL, rappresenta, in un'analisi multivariata corretta per i fattori di comorbidità, un fattore di rischio indipendente di decesso a un anno (OR 3.1 IC 95% = 1.4-6.8) (40).

TABELLA I - DOSE MASSIMALE RACCOMANDATA DI MDC RISPETTO AL RISCHIO DI SVILUPPARE NEFROPATIA DA CONTRASTO NELLA SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTERIOSA (Vedi riferimenti Bibliografici)

Cigarroa RG (32)

Massima dose MDC in mL = peso corporeo (Kg) x 5/creatinemia (mg/dL)

CIN Consensus Working Panel Statement 7 (34)

Massima dose MDC ≤ 100 mL

Laskey WK (33)

Massima dose MDC in mL = volume MDC/GFR ≤ 3.7

McCullough PA (35)

Massima dose MDC in mL \leq GFR x 2

Nyman U (37)

Massima dose Iodio (gr)/GFR ≥ 1

Linee Guida ESC/EACTS (38)

Dose massima MDC 4 mL/Kg

In uno studio più recente, Goldenberg et al. hanno valutato la sopravvivenza a 5 anni di 78 pazienti, dei quali 10 (13%) avevano avuto una CIN con un recupero della funzione renale dopo 7 giorni. L'analisi Kaplan-Meier mostrava non solo una maggiore mortalità nei pazienti che avevano avuto una CIN, ma anche, e forse più importante, che quelli che non avevano presentato una CIN avevano una perdita di filtrato renale nel *follow-up* successivo significativamente minore rispetto a quelli che avevano manifestato CIN (41).

Questo dato dell'influenza negativa della CIN sulla funzione renale in un *follow-up* di 3 anni è stato confermato anche in 520 pazienti sottoposti a TAC (27).

La progressione dell'insufficienza renale nei pazienti che hanno presentato un episodio di CIN è stata studiata da Nomura et al., che hanno valutato retrospettivamente 509 pazienti sottoposti a PCI o coronarografia con GFR medio di 35.3 ± 11.3 mL/min. Dei 77 pazienti (15.1%) che avevano evidenziato una CIN, 14 (18%) non hanno migliorato la funzione renale nei 2 mesi successivi (42).

La necessità di dialisi nei pazienti che hanno presentato CIN è un'evenienza rara. Nello studio retrospettivo di Freeman et al. su 16592 pazienti che avevano eseguito PCI, l'incidenza di dialisi variava dallo 0.44% al 6%, rispettivamente nei pazienti con creatininemia < 1.5 mg/dL e pari a 2.1-3 mg/dL (43).

In questi casi la dialisi si associa, però, a una prognosi molto grave. Gruberg et al. hanno osservato una mortalità del 54.5% a un anno dal ricovero nei pazienti che avevano eseguito dialisi a seguito di una CIN (44).

Nello studio già citato di Freeman et al., la mortalità durante il ricovero in questi pazienti era del 39% (43).

Il problema aperto è, comunque, capire se la CIN rappresenti una conseguenza della maggiore morbilità complessiva dei pazienti caratterizzati da problemi cardiovascolari, diabete e insufficienza renale, o, viceversa rappresenti in sé un fattore di rischio indipendente di eventi avversi nel *follow-up* successivo (45).

Questa risposta ci può pervenire solo dal risultato degli studi randomizzati controllati.

Solomon et al. hanno rivalutato dopo un anno 294 pazienti che erano stati arruolati nello studio randomizzato CARE, osservando che l'incidenza di eventi avversi maggiori (*stroke*, infarto miocardico, ingresso in dialisi, decesso) era maggiore nei pazienti che avevano presentato una CIN, definita dall'incremento della creatininemia ± 0.3 mg/dL rispetto al valore basale (46).

Più recentemente, Briguori et al. (9), in uno studio su 410 pazienti sottoposti ad arteriografia coronarica e/o periferica e/o ad angioplastica, hanno dimostrato con un'analisi multivariata che la CIN, valutata con un incremento della creatininemia ≥ 0.3 e della cista-

tina C $> 10\%$, rappresentava un rischio indipendente di decesso e di entrata in dialisi nel successivo anno di osservazione, confermando quanto già osservato nella analisi di Solomon dello studio CARE.

PREVENZIONE DELLA CIN

Idratazione

Premesso che la prevenzione nei confronti della CIN deve obbligatoriamente partire dall'individuazione dei soggetti a rischio e che ogni intervento deve essere proporzionato al rischio globale del paziente, l'idratazione rappresenta il cardine delle terapie preventive della CIN (1, 2).

L'efficacia dell'idratazione trova spiegazione nell'azione protettiva dell'espansione del volume circolante nei confronti della vasocostrizione dovuta al MDC e nell'aumento della diuresi che riduce la tossicità diretta da contatto del MDC sulle cellule tubulari renali (47-51).

Numerosi studi hanno riguardato la via di somministrazione, la durata e il tipo di idratazione (52-54).

Riguardo al tipo di soluzione da infondere, uno studio randomizzato su 1620 pazienti sottoposti a coronarografia ha dimostrato che la soluzione salina isotonica è più efficace rispetto a quella ipotonica (55).

Sebbene sia la somministrazione *per os* che quella e.v. (a bolo o continua) si siano dimostrate efficaci (53, 54), i protocolli di prevenzione consigliati dalle Linee Guida ESUR e dagli esperti considerano più efficace nei soggetti a rischio la somministrazione e.v. alla dose di 1-1.5 mL/kg/min a partire da 6-12 ore prima della somministrazione del MDC e per le successive 6-24 ore (1, 2).

Negli ultimi anni la letteratura ha registrato un notevole interesse per l'utilizzo del bicarbonato di sodio (Na Bic.). Il Na Bic. è stato proposto nella prevenzione della CIN per la sua capacità di ottenere un aumento del pH urinario osservato in alcuni studi (Tab. II) che può ridurre la produzione di radicali liberi ossidativi indotti dall'ipossia midollare legata alla vasocostrizione indotta dal MDC (reazione di Haber-Weiss) (56).

Il primo studio sul Na Bic. si deve a Merten et al. (57), che hanno paragonato la fisiologica a una soluzione di Na Bic. 154 molare (con un'infusione rapida iniziale di 3 mL/Kg/min per un'ora seguita da 1 mL/Kg/min per 6 ore) in 119 pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 41-45 mL/min) sottoposti a somministrazione di MDC intra-arterioso o e.v.; il Na Bic. ha ottenuto una minore incidenza di CIN (1.7% vs. 13.6%; $p < 0.001$).

Successivamente sono stati pubblicati numerosi altri studi prospettici randomizzati, per la maggioranza su pazienti a rischio sottoposti a procedure intra-arterio-

se, affetti da insufficienza renale moderata (GFR 60-40 mL/min) e con protocolli differenti (per dose, tempi di infusione e associazione con la NAC) rispetto a quello utilizzato nello studio originale.

Tra gli studi più citati ve ne sono alcuni con risultati positivi (58-60) e altri con risultati negativi (61, 62).

Per chiarire meglio il ruolo del Na Bic., gli studi sono stati aggregati in diverse meta-analisi comprendenti lavori a stampa e *abstract* a convegni.

In quasi tutte le meta-analisi il risultato aggregato mostra una riduzione del rischio di CIN nei protocolli con Na Bic., che, però, si associa alla presenza di una significativa eterogeneità statistica (che indica quanto il risultato di ogni singolo *trial* si discosti dal risultato

aggregato) (Tab. III).

Una delle più recenti meta-analisi (63) ha analizzato 3055 pazienti in 18 studi: nella maggioranza degli studi i pazienti avevano un grado di insufficienza renale valutato con GFR <60 mL/min; le procedure erano in 13 studi solo intra-arteriose e negli altri 5 anche e.v.; in 10 *trial* veniva utilizzata anche la NAC, mentre il protocollo di infusione e.v. era identico a quello di Merten in 9 *trial*, mentre era variato in 4 studi.

Il dato aggregato ha mostrato una complessiva significativa riduzione del rischio di CIN con Na Bic. (RR 0.66; IC 95% = 0.45-0.95). Va però sottolineato che l'eterogeneità della meta-analisi era statisticamente significativa (52%; p=0.005).

Inoltre va osservato che il peso sull'effetto positivo era dovuto soprattutto ai due *trials* sulle PCI primarie (59, 60) e allo studio di Tamura et al. (64).

Il dato interessante è che questi studi che dimostrano una maggiore efficacia del Na Bic. sono accomunati da un protocollo di infusione rapida prima della procedura.

Questo dato è stato recentemente confermato da una meta-analisi di Meier (65) e porterebbe a dire che il Na Bic. risulta più utile della fisiologica quando non c'è tempo di eseguire un'idratazione prolungata e quindi potrebbe essere più indicato nelle procedure in emergenza.

La maggiore efficacia dell'idratazione con Na Bic. rispetto alla fisiologica nelle procedure di angioplastica

TABELLA II - PH URINARIO DOPO IDRATAZIONE CON FISIOLÓGICA E CON BICARBONATO DI SODIO 154 mmol/L VALUTATO IN TRE STUDI DI CONFRONTO SULLA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA CONTRASTO (Vedi riferimenti Bibliografici)

	Merten (57)	Briguori (58)	Masuda (60)
Fisiologica	5.6±0.6	5.6±0.8	5.6±0.9
Bicarbonato di Sodio	6.5±0.8*	6.6±0.9*	7.0±1.2*

*p<0.05

TABELLA III - META-ANALISI DI STUDI SULL'UTILIZZO DELL'IDRATAZIONE CON BICARBONATO DI SODIO RISPETTO ALLA FISIOLÓGICA NELLA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA CONTRASTO (Vedi riferimenti Bibliografici)

Autore	N trial	N pazienti	RR (IC 95%)	Eterogeneità Statistica (p)
Hogan S (85)	7	1307	0.37 (0.18-0.71)	Presente (0.009)
Brar S (86)	Tot. 14	2290	Non riportato	Presente (0.002)
	* High quality 8	1890	0.71 (0.43-1.03)	Assente (0.16)
Meier P (87)	17	2633	0.52 (0.34-0.80)	Presente (0.015)
Hoste E (63)	18	3055	0.66 (0.45-0.95)	Presente (0.005)
Trivedi H (88)	10	1090	0.57 (0.38-0.85)	Assente (0.10)
Kunadian V (89)	7	1734	0.33 (0.16-0.69)	Presente (0.001)

* = studi su casistica >100 pazienti, con N-acetilcisteina (se utilizzata) a dose e via di somministrazione identica nei due gruppi.

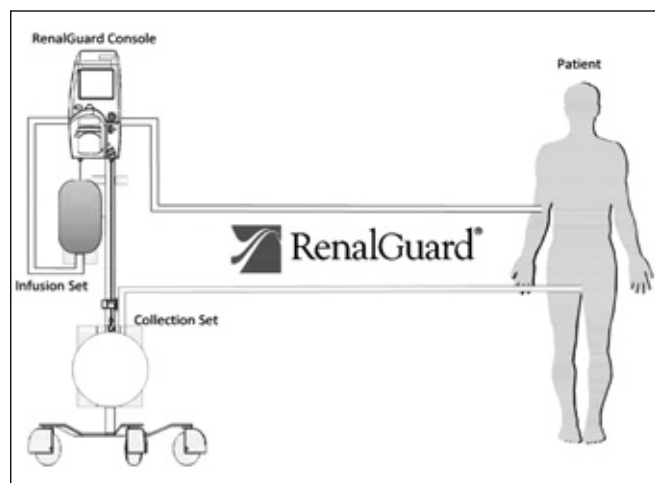


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del sistema Renal Guard.

primaria in pazienti con STEMI è stata recentemente osservata da Maioli et al. in uno studio randomizzato su 450 pazienti (GFR medio 76 ± 20 mL/min). Il gruppo trattato con Na Bic. alla dose di 3 mL/kg per un'ora seguita da 1 mL/kg per 12 ore dopo la procedura ha presentato un'incidenza di CIN significativamente minore (12%) rispetto al gruppo che eseguiva l'idratazione con fisiologica solo per le 12 ore successive alla procedura (22.7%) e al gruppo controllo senza idratazione (27%). Va considerato, però, che il volume di idratazione era maggiore nel gruppo che eseguiva Na Bic. rispetto a quello trattato con fisiologica (66).

Abbiamo già detto che l'effetto del Na Bic. può essere legato all'aumento del pH urinario. Un'altra spiegazione potrebbe consistere nella maggiore escrezione sodica e nel maggiore volume urinario che si ottiene con l'idratazione con bicarbonato rispetto alla fisiologica (67). Questo effetto è dovuto alla presenza di cloro nella fisiologica che rappresenta uno dei mediatori dell'attivazione della macula densa che comporta un maggiore riassorbimento tubulare prossimale (*feed back* tubulo-glomerulare). La maggiore diuresi permetterebbe un minore contatto tra MDC e cellule tubulari renali con un conseguente maggiore effetto protettivo del bicarbonato nei confronti della CIN.

Questa ipotesi è molto interessante e ci ricollega al ruolo della diuresi in sé nella nefroprotezione da MDC radiologico.

Abbiamo, infatti, detto precedentemente come il ruolo protettivo dell'idratazione sia riconducibile sia all'espansione del volume che all'aumento della diuresi.

L'effetto della diuresi forzata (ottenuta dall'idratazione e.v. associata a dopamina e a diuretico) è stato dimostrato dallo studio PRINCE su 98 pazienti con elevato rischio renale (GFR 31.8 ± 11.6 mL/min) sottoposti

a PCI. L'incidenza di CIN era significativamente maggiore (41%) nei pazienti con una diuresi ≤ 150 mL/ora, rispetto a quelli con una diuresi >150 mL/ora (16.2%) ($p < 0.05$) (68).

Più recentemente nello studio MYTHOS su 170 pazienti con GFR 39 ± 10 mL/min sottoposti a procedure coronariche, Marenzi et al. (69) hanno utilizzato il sistema *Renal Guard* (RG) (Fig. 1), nel quale viene ottenuta una diuresi forzata con diuretico e.v. (diuresi >300 mL/ora da un'ora prima della somministrazione di MDC e per 4 ore successive), mantenendo uno stato di euolemia attraverso un'infusione e. v. automatizzata bilanciata alla diuresi del paziente. L'incidenza di CIN è stata del 18% nel gruppo controllo trattato con sola idratazione e. v. rispetto al 4.6% in quelli con RG ($p=0.005$).

N-ACETILCISTEINA

La N-Acetilcisteina (NAC) è stata utilizzata in molti *trial* sulla prevenzione della CIN in soggetti a rischio.

La sua efficacia è legata a differenti azioni biologiche. Fornendo cisteina per la produzione di glutazione esercita un'azione antiossidante protettiva nei confronti dei radicali liberi ossidativi generati dal MDC; attraverso la stabilizzazione dell'ossido nitrico tissutale può ottenere un effetto vasodilatativo che contrasta la vasocostrizione da MDC (50, 70).

Recentemente, è stata anche documentata un'azione protettiva diretta della NAC sull'apoptosi indotta dal MDC sulle colture di cellule tubulari renali (50).

Teipel et al. hanno per primi dimostrato l'efficacia della NAC nella riduzione della CIN (2 vs. 21%; $p=0.01$) (con una dose *per os* di 600 mg due volte al di) in un gruppo di 83 pazienti con insufficienza renale moderata/severa (creatininemia 2.4 ± 1.3 mg/dL) sottoposti a TAC con MDC (71).

Gli studi successivi non sono stati sempre in grado di confermare questo risultato per cui, come nel caso del Na Bic., sono stati aggregati in diverse meta-analisi. La maggior parte di esse ha potuto dimostrare una significativa riduzione del rischio di CIN con NAC (70, 72), sebbene fosse presente una significativa eterogeneità sia metodologica che statistica (Tab. IV).

Il fattore metodologico più critico è rappresentato dalla differenza nella dose di NAC somministrata nei vari studi.

L'utilizzo di una dose orale giornaliera di 2400 mg di NAC per due giorni si è dimostrata più efficace rispetto a 1200 mg (associati a idratazione e.v.) nell'angiografia coronarica o periferica in pazienti con creatinina *clearance* <60 mL/min (incidenza di CIN 3.5% vs. 11%) ($p=0.038$) (73).

Marenzi et al. hanno dimostrato la maggiore efficacia (incidenza di CIN 8% vs. 15%; $p=0.02$) di una

dose elevata (1200 e.v. seguita da 2400 mg/per os per due giorni), rispetto a 600 mg e.v. seguiti da 1200 mg/die per os in uno studio randomizzato su 354 pazienti con IMA sottoposti ad angioplastica primaria con modesta insufficienza renale (creatinina clearance 77 ± 25 mL/min (74).

Questo risultato nei casi di angioplastica primaria non è stato confermato in uno studio più recente su 251 pazienti con una funzione renale migliore (85 mL/min) (75).

L'importanza della dose è stata confermata da una recente meta-analisi (76) di 16 studi randomizzati su 1677 pazienti (creatininemia 1.58 mg/dL, GFR <60 mL/min; 38.7% diabetici) che ha evidenziato una riduzione significativa del rischio (OR 0.46 IC 95% = 0.33-0.63) con dosi di NAC di 2400-6000 mg/die rispetto a dosi inferiori. In questa meta-analisi la qualità metodologica, al contrario delle precedenti, non mostrava bias significativi, così come l'eterogeneità statistica non era significativa.

Dopo questa meta-analisi è stato pubblicato lo studio ACT, dal quale si attendeva una parola definitiva sull'efficacia della NAC (77). L'ACT è uno studio randomizzato su un'ampia popolazione di pazienti (2308), sottoposti ad angiografia coronarica o periferica, che confronta la NAC eseguita alla dose di 2400 mg per os il giorno prima dell'esame e il giorno dopo e associata a idratazione e.v. alla sola idratazione e.v. L'incidenza di CIN è stata del 12.7% nei due gruppi.

Il risultato negativo sull'efficacia della NAC va però letto alla luce di alcuni limiti metodologici, quali l'utiliz-

zo di un protocollo di idratazione non rigoroso della durata complessiva di 12 ore e l'utilizzo di differenti MDC, nel 22% dei casi di tipo iperosmolare (che è stato tolto da tempo dal commercio in Europa e in USA).

Dei punti critici riguardano, inoltre, la popolazione studiata che presentava un ridotto rischio renale (GFR medio 69 ± 27 mL/min) (solo il 4.6% dei pazienti con un eGFR <30 mL/min) e la dose di MDC, 100 mL (70-130 mL), che era inferiore rispetto alla maggior parte degli studi nei quali la NAC si è dimostrata efficace.

Trattamenti dialitici

Tutto quello che è stato detto in tema di prevenzione (idratazione, NAC, Na Bic.) si è dimostrato efficace nei pazienti con un rischio renale moderato (GFR 40-59 mL/min); il problema riguarda quale prevenzione adottare nei pazienti con grave insufficienza renale preesistente (GFR <30 mL/min), nei quali l'utilizzo del MDC rappresenta un rischio di ulteriore peggioramento e di ingresso in dialisi. In questi pazienti molto spesso il rischio renale elevato è associato anche a scompenso cardiaco e a squilibri elettrolitici e l'esigenza di forzare la diuresi e l'idratazione può condurre a iper o a ipovolemia.

In questi casi è stata valutata l'efficacia dell'emodialisi e dell'emofiltrazione con lo scopo di aumentare la clearance globale del MDC riducendone la tossicità renale.

L'emodialisi, in particolare quando viene condotta con membrane a elevata permeabilità e con elevate

TABELLA IV - META-ANALISI DI STUDI SULL'UTILIZZO DELLA N-ACETILCISTEINA NELLA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA CONTRASTO (Vedi riferimenti Bibliografici)

Autore	N trial	N pazienti	RR (IC 95%)	Eterogeneità Statistica (p)
Pannu N (91)	15	1776	0.65 (0.43-1)	Presente (0.02)
Kshirsagar A (90)	16	1538	Non riportato	Presente (<0.001)
Bagshaw S (92)	14	1261	0.54 (0.32-0.91)	Presente (0.03)
Nallamotheu BK (93)	20	2195	0.73 (0.52-1)	Presente (0.08)
Liu R (94)	9	1028	0.43 (0.24-0.75)	Presente (0.03)
Duong M (95)	14	1584	0.57 (0.37-0.84)	Presente (0.01)

quote di convezione, è in grado di rimuovere efficacemente dal circolo il MDC e di ridurne le concentrazioni plasmatiche; tuttavia il risultato sulla prevenzione della CIN è stato molto spesso negativo (78).

Tra gli studi positivi sull'utilizzo dell'emodialisi vi è quello di Lee et al. (79), che hanno valutato 82 pazienti sottoposti a coronarografia con creatinina clearance 13 ± 4 mL/min. I pazienti sono stati randomizzati a emodialisi con filtro in polisulfone di 4 ore, eseguita dopo la procedura, associata all'idratazione 6 ore prima e 12 ore dopo, o a sola idratazione e.v., con le stesse modalità. Il gruppo che ha eseguito l'emodialisi ha evidenziato una minore incidenza di CIN (5% vs. 35%) e di mortalità intraricovero (0 vs. 13%) e la necessità di dialisi cronica (2% vs. 35%) (un paziente vs. 14) nel successivo follow-up.

Va sottolineato che, in questo trial, la dose di MDC nel gruppo trattato con dialisi (106.8 ± 44 mL) era mediamente inferiore rispetto a quella di altri studi che hanno fornito risultati negativi (78).

Rispetto alla dialisi, l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) ha dato risultati migliori nella prevenzione della CIN. Questi risultati possono dipendere dalla peculiarità di questo trattamento che ottiene una minore riduzione della volemia e della gittata cardiaca rispetto all'emodialisi convenzionale (78) e dalla maggiore stabilità emodinamica durante il trattamento.

Marenzi et al. hanno dimostrato la maggiore efficacia dell'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) rispetto all'idratazione e.v. in 114 pazienti sottoposti a PCI con creatinina clearance di 26 ± 8 mL/min (25% con FE ventricolare sinistra <40%) (incidenza di CIN 5% vs. 50%; $p < 0.001$; necessità di dialisi nel 3% (2 pazienti) vs. 25% (14 pazienti) (80).

In uno studio successivo, lo stesso gruppo ha paragonato tre differenti protocolli in 92 pazienti con creatinina clearance $\leq 19 \pm 4$ mL/min. Tutti i pazienti hanno eseguito un'idratazione pre-procedura e.v. (1 mL/kg/ora). Il gruppo controllo proseguiva l'idratazione per le successive 12 ore, mentre, nel secondo gruppo, veniva eseguita la CVVH per 18-24 ore solo dopo e, nel terzo, 6 ore prima e 18-24 ore dopo. L'incidenza di CIN era significativamente inferiore ($p = 0.0013$) nel terzo gruppo (3%) rispetto al controllo (40%) e al gruppo trattato con CVVH dopo la procedura (26%). La dialisi per insufficienza renale grave era stata eseguita in 9 pazienti (30%) nel gruppo controllo, in 3 (10%) nel gruppo trattato con CVVH post e in nessun paziente nel gruppo che aveva eseguito CVVH pre e post (81).

Nove studi randomizzati e due studi osservazionali sull'efficacia dei trattamenti sostitutivi (emodialisi, emodiafiltrazione e CVVH) sono stati aggregati in una recente meta-analisi di Cruz et al. (82) su un numero totale di 1010 pazienti. Il risultato complessivo non dimostra una riduzione del rischio di CIN con le meto-

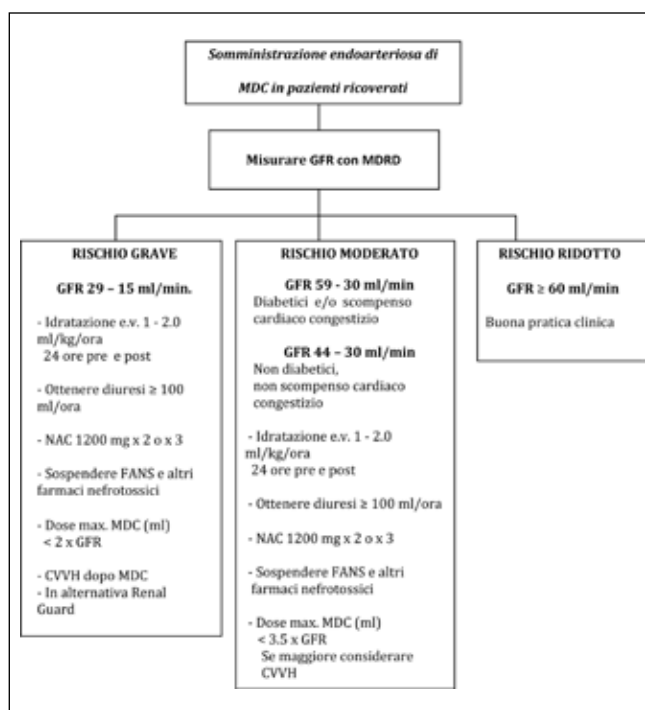


Fig. 2 - Algoritmo per la prevenzione della nefropatia da contrasto dopo somministrazione intra-arteriosa utilizzato nell'A.O. Ospedale Civile di Legnano. NAC = N - acetilcisteina
CVVH = Emofiltrazione veno-venosa continua.

diche sostitutive (RR 1.02) (95% IC 0.54-1.93).

L'emofiltrazione è stata utilizzata in associazione alla NAC e all'idratazione e.v. in uno studio prospettico non randomizzato su 23 pazienti a elevato rischio (GFR 17.3 ± 5 mL/min, 11 diabetici e 11 con segni di scompenso cardiaco). I pazienti sono stati trattati dopo angiografia o PCI con CVVH per 6 ore, durante le quali veniva eseguita un'idratazione extra in vena periferica di 2 L di fisiologica, con un bilancio liquido in/out in pareggio durante il trattamento. Un'idratazione e.v. (1.2-1.6 mL/min) veniva eseguita per 12 ore prima e per 24 ore dopo. L'incidenza di CIN è stata del 9%. In tutti i pazienti non si è osservato nessun peggioramento della funzione renale alla dimissione rispetto al basale (GFR 20 ± 7 mL/min) e in nessun caso è stato necessario ricorrere alla dialisi (83).

Recentemente nei pazienti ad alto rischio renale è stato utilizzato anche il sistema RG. Briguori et al. nello studio REMEDIAL II (84) hanno studiato 292 pazienti con insufficienza renale (GFR 32 ± 8 mL/min) associata ad altri fattori di rischio di CIN (Mehran score 12 ± 2). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi. Il gruppo controllo veniva trattato con idratazione con Na Bic. 154 mMol/L per un'ora prima della somministrazione del MDC alla dose di 3 mL/kg/ora e per 6 ore dopo, alla dose di 1 mL/Kg/ora. Il secon-

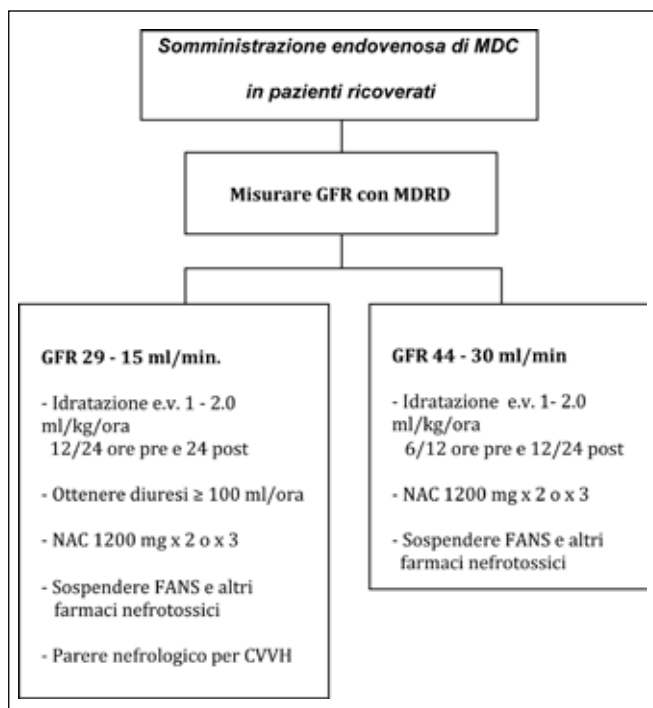


Fig. 3 - Algoritmo per la prevenzione della nefropatia da contrasto dopo somministrazione endovenosa in pazienti ricoverati utilizzato nell'A.O. Ospedale civile di Legnano.

NAC = N - acetilcisteina

CVVH = emofiltrazione veno - venosa continua.

do gruppo eseguiva il sistema RG con una diuresi media di 352 ± 131 mL, dopo bolo e.v. di fisiologica 250 mL e diuretico (dose media 14 ± 8 mg e.v.) bilanciato automaticamente da una reinfusione con fisiologica, per 5 ore e 75 min (*range* 3-9 ore). Entrambi i gruppi assumevano NAC prima e dopo il MDC. L'incidenza di CIN, valutata come aumento della creatinina ≥ 0.3 mg/dL, era significativamente ridotta nel gruppo che eseguiva il RG rispetto al gruppo trattato solo con idratazione (rispettivamente 11% vs. 20.5% (OR 0.47; IC 95% = 0.24-0.92). Inoltre in 6 pazienti nel gruppo controllo rispetto a solo uno nel gruppo trattato con RG si è verificata insufficienza renale acuta con necessità di dialisi (OR 0.16; IC 95% 0.02-1.13). Nel gruppo con RG si è verificata una maggiore incidenza di ipokaliemia asintomatica. In 4 pazienti (tre nel gruppo RG) si è sviluppato un quadro di edema polmonare acuto.

CONCLUSIONI

In conclusione, la prevenzione della CIN deve prevedere:

lo *screening* dei pazienti a rischio per la presenza di insufficienza renale valutando la funzione renale con la formula MDRD o MDRD EPI e considerando un *cut*

off di 60 mL/min per la somministrazione intra-arteriosa e di 45 mL/min per quella endovenosa.

Un questionario che individui la possibile presenza di nefropatia può essere molto utile nelle PCI primarie in assenza di dati di funzione renale.

- La dose di MDC nella somministrazione intra-arteriosa deve essere la minore possibile con un *cut off* nel paziente a grave rischio di CIN (GFR ≤ 30 mL/min) di 100 mL. In alternativa si potrebbe utilizzare la formula: dose massima di MDC (mL) = GFR (mL) x 2. È consigliabile, nei pazienti a rischio, intervallare la diagnostica e l'interventistica cardiaca di 72 ore.

- L'idratazione va eseguita dalle 12 ore precedenti la somministrazione del MDC e per almeno 24 ore successive alla dose di 1.0-1.5 mL/Kg/ora in base alle condizioni cliniche del paziente. Va considerata l'importanza nei pazienti ad alto rischio di ottenere una diuresi elevata (≥ 100 mL/ora) e pertanto di adeguare la dose diuretica e l'idratazione a questo scopo.

- Il bicarbonato di sodio è consigliabile, secondo il protocollo di Merten (57), nelle PCI primarie in assenza del valore di funzione renale.

- Nei pazienti a rischio la NAC è consigliabile a dosi di 1200 mg due-tre volte al giorno per os dalle 24 ore precedenti e per le successive 24-48 ore.

- L'emofiltrazione CVVH deve essere riservata ai pazienti con GFR < 30 mL/min sottoposti a somministrazione intra-arteriosa di MDC o in casi selezionati ad alto rischio (scompenso cardiaco, dosi elevate di MDC somministrate).

- Tutti i farmaci potenzialmente nefrotossici devono essere possibilmente evitati.

La furosemide può essere mantenuta (o aumentata) in corso di idratazione nei pazienti con IRC o scompenso cardiaco. Il diuretico è da sospendere solo se viene utilizzato a scopo antiipertensivo, ma non nei pazienti con scompenso che devono eseguire un'idratazione endovenosa.

Infine va valutato l'effetto del diuretico in relazione alla possibilità che si debba ottenere una diuresi oraria efficace nei pazienti a maggiore rischio di CIN.

- Nei pazienti con elevato rischio di CIN, in alternativa alla CVVH, può essere proponibile l'utilizzo del sistema Renal Guard secondo i protocolli utilizzati negli studi citati di Marenzi et al. e di Briguori et al. (69, 84).

- Sulla scorta di queste considerazioni, il protocollo di prevenzione della CIN deve essere stratificato sia in base al rischio del paziente, determinato dal grado di insufficienza renale e dalle condizioni cliniche di rischio aggiuntivo (diabete, scompenso cardiaco, dosi elevate di MDC), che alla modalità di somministrazione (intra-arteriosa o endovenosa).

Le Figure 2 e 3 mostrano lo schema del protocollo di prevenzione della CIN costruito su questi criteri in uso nel nostro ospedale.

RIASSUNTO

La nefropatia da mezzo di contrasto (contrast induced nephropathy, CIN) è una delle cause più frequenti di danno renale acuto nei pazienti ricoverati.

L'incidenza della CIN dipende dalla presenza di fattori di rischio legati al paziente (insufficienza renale, diabete, malattie cardiovascolari, età avanzata) e da cause dipendenti dalla procedura (dose elevata di mezzo di contrasto, via di somministrazione intra-arteriosa). L'insufficienza renale rappresenta il maggiore fattore di rischio di CIN, in particolare quando è associata al diabete.

L'idratazione pre- e post-somministrazione di MDC rappresenta la sola terapia di prevenzione a essere strettamente raccomandata dalle Linee Guida nei pazienti a rischio.

Gli studi sulla prevenzione della CIN hanno riguardato soprattutto casistiche cardiologiche di pazienti con moderato rischio renale (GFR 60-40 mL/min) sottoposti a somministrazione intra-arteriosa di mezzo di contrasto.

In molti trials clinici è stata valutata l'efficacia dell'idratazione con bicarbonato di sodio e della N-Acetilcisteina (NAC) nella prevenzione della CIN.

L'infusione con bicarbonato di sodio ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto alla fisiologica, in modo particolare quando l'idratazione necessita di tempi rapidi come nelle procedure in emergenza.

La NAC non ha dimostrato una chiara efficacia, in quanto i risultati positivi osservati in alcuni studi non sono stati confermati in altri.

Il problema aperto rimane l'efficacia delle terapie sostitutive nella prevenzione della CIN nei soggetti con elevato rischio renale (eGFR <30 mL/min), nei quali la presenza di CIN può associarsi all'ingresso in dialisi cronica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Stacul F, Van der Molen A, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21: 2527-41.
2. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 4; Contrast-induced AKI. *Kidney Int* 2012; 2: 69-88.
3. McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419-28.
4. Murray P, Palevsky P. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2009; 8: 175-8.
5. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodiate contrast material: implications for studies of contrast nephropathy. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 376-82.
6. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast induced nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 711-8.
7. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 1008-16.
8. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical setting: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 368-82.
9. Briguori C, Visconti G, Rivera N, et al. Cystatin C and contrast induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 121: 2117-22.
10. Rihal CS, Textor S, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
12. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary coronary intervention. *Am Heart J* 2010; 160: 1170-7.
13. 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.
14. Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Med* 2011; 12: 90-3.
15. Preda L, Agazzi A, Raimondi S, et al. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol* 2011; 21: 63-9.
16. McCullough P, Adam A, Becker C, et al. Risk prediction of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 6): 27-36.
17. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast induced

- nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13-9.
18. Jabara R, Gadesam R, Pendyala L, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1657-62.
 19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-266.
 20. Thomsen H. European Society of Urogenital Radiology Guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 70-6.
 21. Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
 22. Lameire R, Adam A, Becker C, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 6): 20-6.
 23. Skelding KA, Bartholomew B, O'Neill W. Validation of a predictive risk score for radiocontrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007; 19: 229-33.
 24. Mc Cullough P. Editorial: Contrast-induced acute kidney injury: shifting from elective to urgent coronary intervention. *J Intervent Cardiol* 2010; 5: 467-9.
 25. 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 Intervent Cardiol* 2010; 23: 451-9.
 26. Katzberg R, Lamba R. Contrast induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Rad Clin N Am* 2009; 47: 789-800.
 27. Kim SM, Cha R, Lee JP, et al. Incidence and outcomes of contrast induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1018-25.
 28. Lencioni R, Fattori R, Morana G, et al. Contrast induced nephropathy in patients undergoing computer tomography (CONNECT) - a clinical problem in daily practice? A multicenter observational study. *Acta Radiol* 2010; 7: 741-50.
 29. Polena S, Yang S, Alam R, et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48: 134-5.
 30. Marenzi G, 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.
 31. Brown JR, Robb JF, Block CA, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 346-50.
 32. 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.
 33. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. Volume to creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584-90.
 34. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl. 6): 43-58.
 35. McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1420-8.
 36. Tan N, Liu Y, Zhou YL, et al. Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: a predictor of contrast induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 70-5.
 37. Nyman U, Bjork J, Aspelin P, et al. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Acta Radiol* 2008; 49: 658-67.
 38. Wijns W, Kohl P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
 39. Weisbord S, Chen H, Stone R, et al. Associations of increase in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2871-7.
 40. Budano C, Levis M, D'Amico M, et al. Impact of contrast induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am Heart J* 2011; 161: 963-71.
 41. Goldenberg I, Chonchol M, Guetta V. Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long term mortality. *Am J Nephrol* 2009; 29: 136-44.
 42. Nomura S, Taki F, Tamagaki K, et al. Renal outcome of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2011; 146: 295-6.
 43. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adust contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068-73.
 44. Gruberg 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-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
 45. Mehran R, Brar S, Dangas G. Contrast-induced acute kidney injury. Underappreciated or a new marker of cardiovascular mortality? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2210-1.
 46. Solomon R, Mehran R, Natarajan M, et al. Contrast induced nephropathy and long term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1162-9.
 47. Heyman SN, Rosen S, Rosemberger C. Renal parenchymal adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 288-96.
 48. Guastoni C, De Servi S. Fisiopatologia della nefropatia da mezzo di contrasto. [Pathophysiology of contrast-induced nephropathy]. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 73-8.
 49. Heinrich MC, Kuhmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235: 843-9.
 50. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Hearth J* 2008; 29: 2569-76.
 51. Heyman S, Rosen S, Khamaisi M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010; 45: 188-95.
 52. Laville M, Juillard L. Contrast induced acute kidney injury: how should at risk patients be identified and managed? *J Nephrol* 2010; 23: 387-98.
 53. Solomon R. Contrast induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 122: 2451-5.
 54. Trivedi H, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective

- trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29-34.
55. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimen in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
 56. Caulfield JL, Singh JS, Wishnok JS, et al. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 1996; 271: 25859-63.
 57. Merten G, Burgess W, Gray L, et al. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
 58. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-7.
 59. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283-8.
 60. Masuda M, Yamada T, Mine T, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 781-6.
 61. 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.
 62. Brar S, Yuh-Jer Shen A, Jorgensen M, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *JAMA* 2008; 300: 1038-46.
 63. Hoste E, De Waele J, Gevaert S, et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 747-58.
 64. Tamura A, Goto Y, Miyamoto K, et al. Efficacy of single bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 921-5.
 65. Meier P, Gurm H. Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2009; 104: 2-3.
 66. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Effects of Hydration in contrast induced acute kidney injury after primary angioplasty. *Circulation* 2011; 4: 456-62.
 67. Wesson D, Walters B, Dudek M, et al. Glomerular filtration effects of acute volume expansion: importance of chloride. *Kidney Int* 1987; 32: 238-45.
 68. Stevens M, McCullough P, Tobin K, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. Results of PRINCE study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
 69. 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: 90-7.
 70. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 281-7.
 71. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
 72. Marenzi G. La prevenzione della nefropatia da contrasto. [Prevention of contrast-induced nephropathy and management of high-risk patients]. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 88-96.
 73. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine versus placebo for contrast associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-21.
 74. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
 75. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, et al. Impact of high dose N-Acetylcysteine versus placebo on contrast induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patient with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2201-9.
 76. Trivedi H, Daram S, Szabo A, et al. High dose N-Acetylcysteine for the prevention of contrast induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122: 874-80.
 77. Berwanger O, Cavalcanti A, Sousa A, et al. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography. Results from the randomized acetylcysteine for contrast induced nephropathy trial (ACT). *Circulation* 2011; 124: 1250-9.
 78. Guastoni C, De Servi S, D'Amico M. The role of dialysis in contrast induced nephropathy: doubts and certainties. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 549-57.
 79. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1015-20.
 80. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of contrast agent induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
 81. Marenzi G, Laurio G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast induced nephropathy in high risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62.
 82. 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: 66-78.
 83. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F, et al. Efficacia dell'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) associata alla contemporanea idratazione endovenosa nella prevenzione della nefropatia da contrasto (NC) in pazienti ad alto rischio. *G Ital Nefrol* 2009; S-47: S86.
 84. 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: 1260-9.
 85. Hogan S, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 414-21.
 86. Brar S, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2009; 4: 1584-92.
87. Meier P, Ko D, Tamura A, et al. Sodium bicarbonate based hydration prevents contrast induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7: 23-35.
88. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010; 74: 288-96.
89. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* 2011; 79: 48-55.
90. Kshirsagar A, Poole C, Motti A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-9.
91. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N- acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-74.
92. Bagshaw S, Ghali WA. Acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 38.
93. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 938-47.
94. Liu R, Nair D, Ix J, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Med* 2005; 20: 193-200.
95. Duong M, MacKenzie T, Malenka D. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 471-9.