

## Mezzi di contrasto e safety renale-cardiaca nel laboratorio di emodinamica

Giuseppe Sangiorgi, Carlo Briguori, Nicola Corvaja, Dejan Orlic, Antonio Colombo

Laboratorio di Emodinamica, Emo Centro Cuore Columbus, Milano

### Introduzione

L'uso di mezzi di contrasto iodati in procedure diagnostiche ed interventistiche è notevolmente aumentato negli ultimi 10 anni. Attualmente si ritiene che ne vengano somministrate circa 60 milioni di dosi all'anno nel mondo. In particolare, circa 1.000.000 di pazienti è sottoposto annualmente ad un cateterismo cardiaco negli Stati Uniti, e questa procedura è la seconda più frequente metodica di indagine effettuata durante un ricovero ospedaliero<sup>1</sup>. Nel 2002, in Italia, sono state effettuate 380.000 procedure angiografiche diagnostiche ed interventistiche, e tale numero aumenta con un tasso di crescita annuo dell'8% (fonti: GISE e MAXIS). E' quindi chiaro come vi sia un numero crescente di

pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare un danno nefrotossico da mezzo di contrasto (mdc) quando si sottopone a procedure che ne richiedono l'impiego<sup>2-5</sup> (Figura 1).

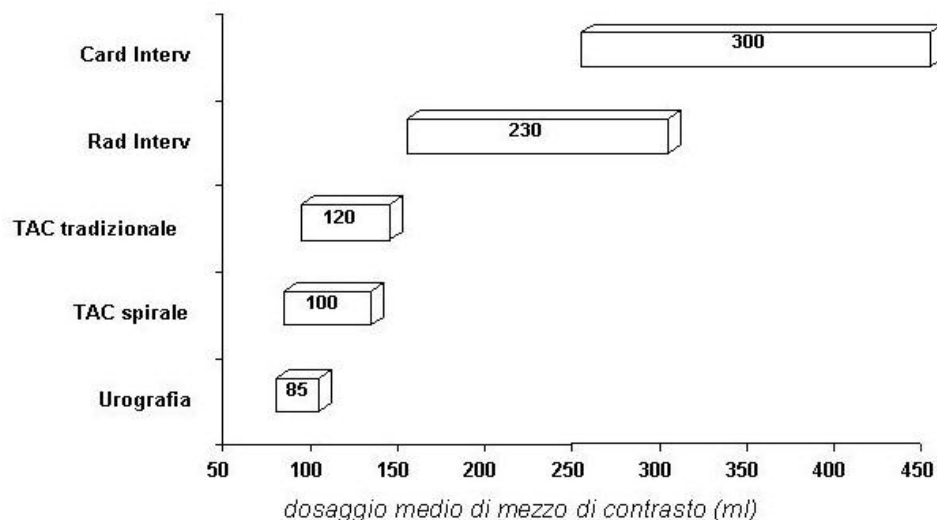
La nefrotossicità da mdc viene tipicamente definita come un deterioramento della funzione renale caratterizzato da un aumento della creatinemia di più del 25% o superiore a 0.5 mg/dL (44 mol/l) rispetto ai valori di base, incremento che si verifica entro 3 giorni dalla somministrazione di mdc in assenza di fattori causali alternativi. Sebbene il danno renale indotto dal mdc è di solito temporaneo e la creatinina ritorna a valori di base entro due settimane nel 75% dei casi<sup>6</sup>, in alcuni pazienti la nefrotossicità da mdc

può presentarsi in forma di insufficienza renale acuta, con insorgenza di oliguria, entro 24 ore dalla somministrazione, incremento della creatinemia >5 mg/dL e necessità di ricorso alla dialisi<sup>7</sup>.

Questo lavoro vuole discutere i più recenti studi pubblicati sull'argomento al fine di identificare la reale incidenza, le categorie a rischio, il significato clinico di un aumento transitorio della creatinemia, e le eventuali strategie di prevenzione del danno renale legato alla somministrazione di mdc nel laboratorio di emodinamica.

### Il problema

Le stime circa l'incidenza della nefropatia da mdc mostrano



**Figura 1.** Dosaggi medi di mezzo di contrasto utilizzati nei diversi tipi di indagini diagnostiche radiologiche e cardiologiche. In emodinamica si utilizzano quantità di contrasto significativamente maggiori rispetto a quelle utilizzate in radiologia.

percentuali variabili dal 3% in studi diagnostici sino al 14.5% in soggetti sottoposti a procedure interventistiche<sup>8,9</sup>. In aggiunta, il 7.7 per 1.000 dei pazienti sottoposti a procedure che richiedono l'utilizzo di mdc richiede un trattamento dialitico temporaneo o definitivo come conseguenza dello sviluppo di una nefropatia da mdc<sup>8</sup>. E' bene precisare però che a tal proposito, analizzando i diversi studi in letteratura risulta evidente come non vi sia un accordo univoco sulla definizione di nefropatia indotta da mdc, e di conseguenza l'incidenza di nefrotossicità varia in funzione delle diverse definizioni e dei diversi criteri di selezione dei pazienti, attestandosi al 2% in pazienti senza particolari fattori di rischio e raggiungendo anche il 100% in pazienti ad alto rischio<sup>2</sup>.

L'incidenza della nefrotossicità da contrasto appare inoltre chiaramente sottostimata nella pratica clinica, poichè non è consuetudine monitorizzare attentamente i parametri renali dopo una procedura e poiché la dimissione viene effettuata al massimo entro le 48 ore successive all'esame. A ciò si aggiunge il fatto che la misurazione della creatinina è un parametro relativamente poco sensibile di danno renale in pazienti che non abbiano già una funzionalità renale alterata. Inoltre, a tutt'oggi non vi è accordo su quale sia il reale potere prognostico di un suo aumento temporaneo<sup>10</sup>.

### **I Pazienti a Rischio**

E' chiaro come nella pratica clinica sia estremamente importante quando si parla di nefrotossicità da mdc stratificare prima di tutto le categorie di soggetti a rischio di sviluppare un danno renale.

Una compromissione pre-esistente della funzionalità renale, aumenta il rischio di danno nefrotossico di oltre 20 volte, e tale incidenza aumenta esponenzialmente in relazione ai valori basali di creatinine sierica. In uno studio effettuato su 439 soggetti

sottoposti a cateterismo diagnostico ed interventistico con creatinina basale superiore alla norma ( $>1.8$  mg/dL), Gruberg e associati<sup>11</sup>, hanno osservato un danno renale (aumento della creatinemia  $>25\%$  rispetto ai valori di base) nel 37% dei pazienti con una mortalità intraospedaliera del 15% in questi rispetto al 5% dei pazienti che non avevano sviluppato una nefropatia da mdc. Inoltre la mortalità ad 1 anno dei pazienti con disfunzione renale pre-esistente è risultata essere del 45% nei soggetti che hanno avuto necessità di una terapia dialitica, 35% in quelli che hanno sviluppato un danno renale ma senza necessità di ricorrere alla dialisi, e del 19% in quelli che non hanno sviluppato un danno renale. Questi dati sono in accordo con un altro studio effettuato da Levy e coll.<sup>12</sup> in cui il rischio di dialisi dopo utilizzo di mdc raggiungeva il 12% in pazienti con creatinina basale  $>1.4$  mg/dL. Briguori et al<sup>13</sup> hanno recentemente ribadito questo concetto, suggerendo come raramente una nefropatia da contrasto provoca un peggioramento tale della funzione renale da richiedere dialisi cronica, a meno che non vi sia un'importante e pre-esistente compromissione della funzione renale. La presenza di un'insufficienza renale pre-esistente è quindi da considerarsi un fattore di rischio indipendente in soggetti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea coronarica. In particolare, uno studio ha dimostrato che nonostante un simile successo procedurale, la mortalità intraospedaliera ed ad 1 anno risultava essere del 6.8% e del 49% rispettivamente in pazienti con insufficienza renale terminale, 4.2% e 26% in pazienti con insufficienza renale cronica, 0.9% e 6% in pazienti con funzione renale normale<sup>14</sup>.

Anche la concomitanza di diabete va valutata con estrema attenzione. Recentemente, in uno studio di 1826 pazienti consecutivi, McCullogh e coll.<sup>8</sup> hanno riportato un'incidenza del 14.5%

di insufficienza renale acuta (IRA) e di 0.77% di insufficienza renale acuta che ha richiesto trattamento dialitico (IRAD) dopo procedure interventistiche coronariche. Nella sottopopolazione diabetica l'incidenza di IRA aumentava al 19.5% e quella di IRAD al 2.0%.

L'associazione di una funzionalità renale già compromessa e diabete è in assoluto quella da considerarsi a maggior rischio. Le ragioni sono probabilmente legate alla maggiore propensione a disturbi metabolici che possono scatenare una trombosi, emorragie, disturbi elettrolitici, o restenosi accelerata associati sia all'insufficienza renale che al diabete; differenze nel substrato vascolare che alterino la risposta al trattamento, od infine perché questa associazione sia correlata ad un quadro clinico più severo (presenza di insufficienza ventricolare sinistra, malattia vascolare periferica, ipotensione o ipovolemia) con una prognosi più sfavorevole.

In questo contesto, un recente studio dei colleghi della Mayo Clinic<sup>15</sup> ha definitivamente dimostrato come soggetti con funzionalità renale alterata e diabete abbiano una prognosi a breve e lungo termine peggiore di pazienti affetti da diabete ma con funzionalità renale normale. In questo studio, condotto su 7.586 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica, l'incidenza di IRA nella popolazione generale era del 2.0%. Nei pazienti con creatinina inferiore a 2.0 mg/dL il rischio di sviluppare IR era maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici (4.5% vs. 1.9%,  $p<0.001$ ). Prendendo però in considerazione i pazienti con creatinina  $>3.0$  mg/dL il rischio era notevolmente aumentato in tutti e soprattutto nei diabetici (30.6% nel totale dei pazienti, 27.45% nei non diabetici, 33.9% nei diabetici,  $p=0.4$ ). In aggiunta, lo sviluppo di IR correlava significativamente con una prognosi infausta sia durante che dopo l'ospedalizzazione (22.0% dei pazienti con IR vs. 1.4% dei pazienti senza IR durante

l'ospedalizzazione), con un tasso di mortalità stimato al 12.1% ad 1 anno e al 44.6% a 5 anni nei soggetti con IR rispetto al 3.7% ad 1 anno e 14.5% a 5 anni nei soggetti senza IR.

Altri fattori di rischio legati al paziente includono la disidratazione, l'età avanzata (superiore a 70 anni, anche se alcuni studi suggeriscono un rischio maggiore dopo i 50 anni), lo scompenso cardiaco congestizio, la storia di un precedente episodio nefrotossico indotto da mdc e la somministrazione contemporanea di farmaci nefrotossici quali ad esempio farmaci antinfiammatori non steroidei o aminoglicosidi<sup>16</sup>.

### La scelta del mezzo di contrasto

I principali fattori di rischio legati al mezzo di contrasto comprendono la dose<sup>15,17</sup>, l'osmolalità<sup>18</sup>, una somministrazione entro le 48 ore precedenti, e la via di somministrazione, essendo la via intrarteriosa considerata a maggior rischio rispetto a quella venosa<sup>19</sup>.

Un'ampia casistica ha dimostrato come non vi sia danno renale quando la dose iniettata non superi i 100 ml. In generale comunque, in pazienti con funzione renale normale non si dovrebbe superare la dose di 400 ml alla concentrazione di 300 mg/ml, ed in quelli con modesta riduzione della funzionalità renale non si dovrebbero somministrare più di 150 ml<sup>20</sup>. Ciò non significa peraltro che vi sia un cut-off preciso in termini di dose tra ciò che è possibile iniettare senza alcun rischio e ciò che verosimilmente provocherà un danno renale.

Per quanto riguarda il tipo di mdc da utilizzare, vi è oggi comune accordo nell'affermare che il rischio di nefrotossicità e cardiotoxicità sia minore con monomeri non ionici a bassa osmolalità (LOCM) rispetto a quelli ionici ad alta osmolalità (HOCM)<sup>21,22</sup>. Evidenze in vitro suggeriscono che i mdc non ionici danneggiano meno il rivestimento endoteliale vasale rispetto ai mdc ionici, essendo minore lo spostamento osmotico tra l'interstizio e

la vascolatura<sup>23</sup>. In aggiunta, contrasti HOCM inducono una marcata degranulazione piastrinica con rilascio di proteine procoagulanti quali P-selectina, PDGF e serotonina<sup>24</sup>. Vi è inoltre da considerare che un'alta osmolalità, legata ad un contenuto di sodio maggiore di quella del plasma, possa diminuire la contrattilità cardiaca e provocare potenzialmente un'ischemia miocardica. Da tutti questi aspetti si capisce come contrasti LOCM abbiano effetti emodinamici ed elettrofisiologici molto meno pronunciati rispetto a contrasti HOCM<sup>25-27</sup> e studi disegnati per valutare l'impatto dei diversi tipi di contrasto sulla prognosi di pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco hanno dimostrato una superiorità dei LOCM rispetto agli HOCM<sup>28,29</sup>.

Fino ad oggi non sono emerse evidenze assolute in merito al confronto tra monomeri (LOCM) e dimeri (IOCM) non ionici<sup>21,22</sup>. Se teoricamente con l'utilizzo di dimeri si dovrebbe ridurre la natriuresi e quindi la diuresi osmotica con conseguente minore incremento delle resistenze vascolari renali (effetto teoricamente aumentato anche dalla minore liberazione di endotelina ed adenosina con conseguente minore vasocostrizione e minore riduzione del volume di filtrazione glomerulare causata dal dimero<sup>16,18</sup>), d'altra parte la somministrazione del dimero può determinare un aumento della viscosità plasmatica ed urinaria<sup>30</sup> con conseguente ischemia relativa legata ad un rallentamento della microcircolazione renale ed aumento delle resistenze vascolari renali.

Molto recentemente, Aspelin e coll. hanno presentato i dati dello studio randomizzato head-to-head NEPHRIC (Nephrotoxicity in High Risk Patients Study of Iso-Osmolar And Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media)<sup>31</sup> in cui è stato comparato il rischio nefrotossico in pazienti diabetici con creatinina tra 1.5 e 3.5 mg/dl sottoposti ad angiografia coronarica e/o periferica utilizzando un dimero non-ionico iso-

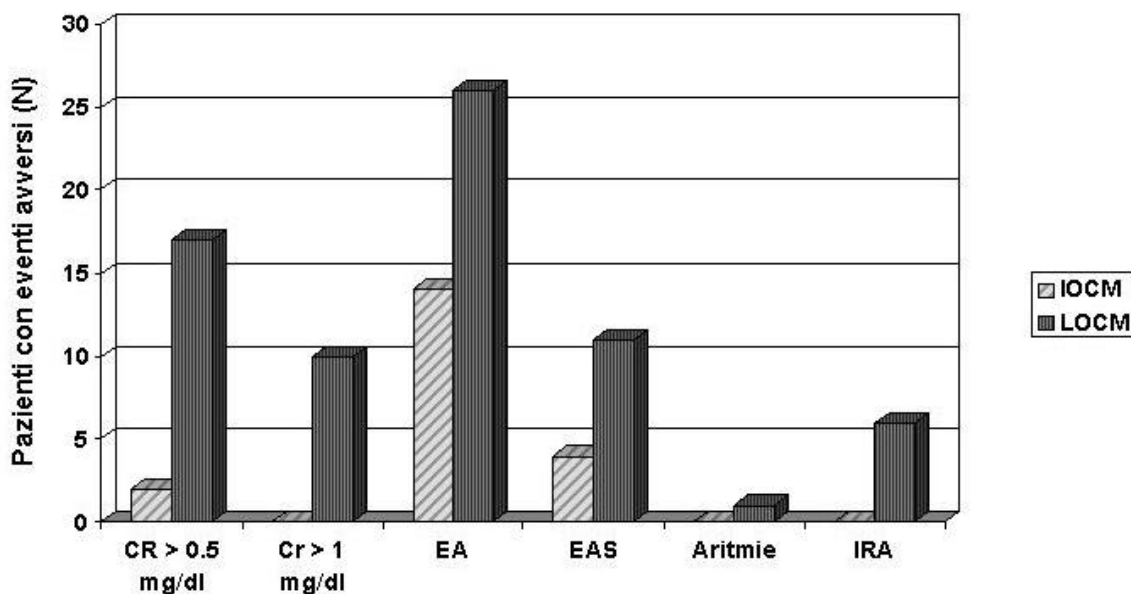
osmolare, iodixanolo (IOCM), contro un monomero non-ionico a bassa osmolalità (LOCM). L'endpoint primario valutato è stato il picco di aumento della creatinina sierica entro le 72 ore successive alla proedura, risultato significativamente minore nel gruppo IOCM rispetto al gruppo LOCM (0.13 mg/dL vs. 0.55 mg/dL,  $p < 0.001$ ) con un aumento della creatinina  $> 0.5$  mg/dL (il parametro oggi comunemente accettata per definire una nefropatia da mdc) nel 3% dei pazienti trattati con iodixanolo rispetto al 26% dei soggetti con LOCM ( $p < 0.002$ ). Inoltre, il numero di eventi avversi cardiovascolari e renali legati all'utilizzo del mdc è risultato essere dello 0% nel gruppo IOCM rispetto al 14.7% nel gruppo LOCM (Figura 2).

Per quanto riguarda il profilo di safety cardiaca del mezzo di contrasto, le evidenze prodotte in letteratura sono altrettanto interessanti, malgrado talvolta controverse.

Lo studio COURT ha comparato l'incidenza di MACE in 815 pazienti ad alto rischio (angina instabile, IMA o angina post-IMA) sottoposti ad angioplastica coronarica<sup>33</sup> e randomizzato al trattamento con IOCM o ioxagato. Nel gruppo IOCM, l'endpoint composito di morte, TVR, stroke, è stato osservato nel 5.4% dei casi rispetto al 9.5% per il gruppo ioxagato ( $p < 0.002$ ). D'altro canto, lo studio VIP<sup>34</sup> non ha confermato differenze statisticamente significative nell'incidenza di MACE, malgrado nel gruppo studiato con ioxagato (HOCM) si sia osservato una minore incidenza di reazioni di ipersensibilità con iodixanolo (IOCM) rispetto a ioxagato (HOCM) non ha mostrato differenze nell'incidenza di MACE tra i due mezzi di contrasto. Le differenze osservate in questi due trial possono essere però legate al fatto che nello studio COURT si siano specificatamente inclusi solo pazienti ad alto rischio.

### E' possibile una prevenzione?

Diversi approcci sono stati valutati per prevenire la nefropatia



**Figura 2.** Nefrotossicità da mdc nello NEPHRIC<sup>31</sup> per un totale di 129 pazienti arruolati. IOCM mdc isosmolare; LOCM mdc a bassa osmolalità; CR creatinina; EA eventi avversi; EAS eventi avversi severi; IRA insufficienza renale acuta.

da mdc. Di questi, l'idratazione con soluzione fisiologica prima e dopo della procedura sembra essere sicuramente il più efficace e semplice<sup>16,20</sup>. Uno studio recente di 1620 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica ha suggerito come un'idratazione isotonica con soluzione salina 0.9% è significativamente superiore alla idratazione tradizionale<sup>35</sup>. Sebbene sia possibile ridurre la concentrazione di mdc nel plasma con trattamento emodialitico, una seduta dialitica profilattica non sembra portare un beneficio protettivo nei confronti del danno renale<sup>36</sup>. Inoltre, il trattamento con diuretici, quali furosemide o mannitolo, non ha un'efficacia provata ed il loro uso routinario non è quindi raccomandato<sup>4,37</sup>. L'attivazione dei recettori dopaminergici DA-1 renali, sebbene aumenti il flusso renale, paradossalmente aumenta l'incidenza di eventi nefrotossici esacerbando l'ischemia della midollare per un probabile effetto di redistribuzione del flusso ematico renale.

I risultati dello studio CONTRAST (Corlopam versus Placebo Infusion to Obviate

Contrast Nephropathy after Angioplasty<sup>38</sup>) che ha randomizzato 300 pazienti al trattamento con fenoldopam o placebo hanno mostrato un'incidenza dell'endpoint primario (aumento della creatinina sierica > 25% tra il valore basale e 96 ore dopo la procedura) nel 30.5% dei soggetti trattati con fenoldopam<sup>39</sup>. Recentemente, notevole interesse hanno destato i risultati dello studio di Tepel et al.<sup>40</sup> per la capacità della N-acetilcisteina di prevenire il danno renale indotto dalla somministrazione di un monomero non ionico. Le linee guida ESUR raccomandano quindi la somministrazione di 600 mg di N-acetilcisteina in 4 volte, 2 il giorno precedente e 2 il giorno dell'esame.

Purtroppo, studi recentissimamente conclusi<sup>3,41,42</sup> non hanno confermato l'efficacia del farmaco ed altri dati sono necessari per poter trarre delle conclusioni definitive.

#### La pratica clinica

La nefrotossicità da mdc appare un problema sottostimato nella pratica clinica. Un paziente

che si presenti nel laboratorio di emodinamica con malattia aterosclerotica coronarica e disfunzione renale ha già due importanti fattori di rischio per una prognosi sfavorevole. La nefrotossicità acuta legata all'utilizzo del mdc può rappresentare un terzo, non meno importante fattore che può portare allo sviluppo di un'insufficienza renale acuta, spesso irreversibile e probabilmente scarsamente modificabile.

Prevenire il danno renale da mdc è possibile. Innanzitutto dovrebbe essere sempre effettuato un ottimale inquadramento del paziente a rischio, in termini di determinazione sistematica e standardizzata dei parametri di funzionalità renale<sup>44</sup>, in termini di età, eventuale concomitanza di diabete o scompenso cardiaco congestizio, di terapie concomitanti nefrotossiche (FANS, citostatici, aminoglicosidi, etc.).

Quanto sopra diventa chiaramente difficilmente attuabile in situazioni di urgenza, (ad es. pazienti con sindromi coronariche acute), nei quali si rende

necessario un cateterismo cardiaco tempestivo, spesso seguito da una procedura interventistica.

In tali condizioni peraltro, il rischio di provocare un danno da mdc aumenta notevolmente per le abbondanti dosi utilizzate, attestandosi intorno a volumi medi di 250-400 ml ma superando, in molte situazioni, le soglie raccomandate dalle linee guida ESUR<sup>7,16</sup>. Anche il periodo di osservazione post-procedurale può rappresentare un ulteriore fattore critico nell'ottimale management della nefrotossicità da contrasto. Solitamente, infatti, la dimissione ospedaliera avviene 24-48 ore dall'esame.

Gli studi clinici dimostrano chiaramente che eventuali fenomeni di nefrotossicità si verificano nelle 72 ore successive alla somministrazione del mdc, quando cioè il paziente non è più sotto il controllo medico. D'altro canto, sebbene l'evidenza sperimentale non sia concorde, l'attuazione di protocolli preventivi mediante somministrazione di N-acetilcisteina o fenoldopam, resta di estrema difficoltà nella pratica routinaria in un centro ad alto volume di interventi.

L'utilizzo in questi casi di un mezzo di contrasto isosmolare può rappresentare nelle categorie di pazienti a rischio una possibile arma a vantaggio dell'emodinamista per diminuire il rischio di nefrotossicità.

### **Conclusioni**

Prima di effettuare un esame diagnostico e/o interventistico è necessario valutare clinicamente il paziente e stabilire le eventuali misure preventive atte a ridurre il rischio di una prognosi sfavorevole legata allo sviluppo di un'insufficienza renale da mdc. Come suggerito dalle Gesta Romanorum "quidquid agis, prudenter agas, et repice finem" – "qualunque cosa facciamo, che sia dettata dalla prudenza e dall'obiettivo che ci proponiamo".

### **Bibliografia**

1. American College of Cardiology/American Heart Association task Force on practice guidelines. Guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. *Circulation*. 1999;99:2345-2357.
2. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years or older. *Arch Intern Med*. 1995;150:1237-1242.
3. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med*. 1989;320:149-153.
4. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416-1420.
5. Stevens MA, McCulloch PA, Tobin PJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study (prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:403-411.
6. Porter GA. Contrast-associated nephropathy: presentation, pathophysiology, and management. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20:232-243.
7. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. The ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1756-1824.
8. McCulloch PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368-375.
9. Rudnik MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 1997;17:15-26.
10. Brinker JA. The third strike. *Cath Cardiovasc Int*. 2002;57:284-285 (Editorial).
11. Grueberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implication 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;36:1542-1548.
12. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *J Am Med Ass*. 1996;275:1489-1494.
13. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Billari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:298-303.
14. Grueberg L, Dangas G, Mehran R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Cathet*

- Cardiovasc Intervent. 2002;55:66-72.
15. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:2259-2264.
16. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol*. 1999;9:1602-1613.
17. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M, (BMC2) ftBCBSoMCC. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol*. 2002;90:1068-1073.
18. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34:317-322.
19. Berg KJ, Jakobsen JA. Nephrotoxicity related to X-ray contrast media. *Adv X-Ray*. 1993;1:10-18.
20. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*. 1997;204:297-312.
21. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188:171-178.
22. Rudnik MR, Goldfarb S, Wexler I, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995;47:254-261.
23. Barstad R, Buchmann M, Hamers M, et al. Effects of ionic and nonionic contrast media on endothelium and on arterial thrombus formation. *Acta Radiol*. 1996;37:954-961.
24. Idee JM, Corot C. Thrombotic risk associated with the use of iodinated contrast media in interventional cardiology: pathophysiology and clinical aspects. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13:612-623.
25. Dawson P, Hewitt P, Mackie IJ, Machin SJ, Amin S, Bradshaw A. Contrast coagulation and fibrinolysis. *Invest Radiol*. 1986;21:248-252.
26. Bergstra A, van Dijk RB, Brekke O, Buurma AE, Orozco L, den Heijer P, Crijs HJ. Hemodynamic effects of iodixanol and iohexol during ventriculography in patients with compromised left ventricular function. *Cath Cardiovasc Int*. 2000;50:314-321.
27. Pedersen HK. Electrolyte addition to nonionic contrast media: cardiac effects during experimental coronary arteriography. *Acta Radiol Suppl*. 1996;405:1-31.
28. Bettman MA, Higgins CB. Comparison of an ionic with a nonionic contrast agent for cardiac angiography: results of a multicenter trial. *Invest Radiol*. 1985;20:570-574.
29. Ciuffo AA, Fuchs RM, Guzman PA, et al. Benefits of nonionic contrast in coronary arteriography: preliminary results of a randomized double-blind trial comparing iopamidol with Renografin-76. *Invest Radiol*. 1984;19:S197-202.
30. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Erikson U. Influence of contrast media on single nephron glomerular filtration rate in rat kidney: a comparison between diatrizoate, iohexol, ioxaglate, and iotrolan. *Acta Radiol*. 1992;33:596-599.
31. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Joachim Berg K, for the NEPHRIC Study Investigator. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-499.
32. Sutton AGC, Finn P, Grech ED, Hall JA, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J*. 2001;141:677-683.
33. Davidson CJ, Laskey WC, Hermiller JB, Harrison JK, Matthai W, Jr., Vlietstra RE, Brinker JA, Kereiakes DJ, Muhlestein JB, Lansky A, Popma JJ, Buchbinder M, Hirshfeld JW, Jr. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA. *Circulation*. 2000;101:2172-2177.
34. Bertrandt ME, Esplugas E, Plessens J, Rasch W. Influence of a nonionic iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 2000;101:131-136.
35. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Peteresen J, Perruchoud AP, Erikson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329-336.
36. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium

nephropathy? *Scand J Urol Nephrol.* 2000;34:323-326.

37.Waybill MM, Waybill PN. Contrast-media induced nephrotoxicity:identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;2001:3-9.

38.Stone GW, Tumlin JA, Madyoon H, Lepor NE, McCullough PA, Mathur VS, Murray PT, O'Neill WW. Design and rationale of CONTRAST - a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocvcontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2:S31-36.

39.Stone GW, McCullough P, Tumlin J, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer G, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW, Lepor NE. A Prospective, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial Evaluating Fenoldopam Mesylate for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy: The CONTRAST Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (Suppl A):880F03 (Abstract).

40.Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343:180-184.

41.Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Cath Cardiovasc Int.* 2002;57:279-283.

42.Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;289:553-8.

43.Bohkari SE, Wen YHJ, Winters RJ. Gadolinium-based percutaneous coronary intervention in a patient with renal insufficiency: the first clinical case report and a literature review. *Cath Cardiovasc Int.* 2003;58:358-361.

44.Lee JK, Warshauer DM, bush WHJ, McClennan BL, Choyke PL. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast media: a survey. *Invest Radiol.* 1995;300:700-705.

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Dott. Antonio Colombo  
Emo Centro cuore Columbus  
Via Buonarroti, 48  
20145 Milano  
Tel. 02/48120920  
Fax. 02/49193433  
E-mail info@emocolumbus.it