



NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO: RISOLUZIONI DEL GRUPPO DI STUDIO VIKISAFE (*VIsipaque KIdney SAfety effEct*)

Claudio Ronco^{1,2}, Mauro Maioli³, Vito Lorusso⁴, Dinna N. Cruz^{1,2}, Fulvio Stacul⁵

¹Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale San Bortolo, Vicenza

²International Renal Research Institute (IRRI), Vicenza

³Divisione di Cardiologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

⁴Consulente di Farmaco-Tossicologia Clinica, Milano

⁵Struttura Complessa di Radiologia, Ospedale Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste

Contrast-induced nephropathy: the VIKISAFE study group statement

Contrast-induced nephropathy (CIN) has undergone a significant evolution over the years in terms of epidemiology and diagnostic criteria. At present it is defined as CI-AKI (contrast-induced acute kidney injury) and represents a pathologically relevant event for different disciplines. Thus, a multidisciplinary approach is needed to propose and deploy a common strategy to reduce the incidence of CI-AKI. It seems that the use of isoosmolar non-ionic contrast media such as iodixanol can reduce the nephrotoxic effects. However, since these – still controversial – results have been obtained using various diagnostic criteria, they are difficult to compare and pool together. Common criteria are therefore required. The term acute renal failure has been replaced by acute kidney injury (AKI). Thanks to consensus groups such as ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) and AKIN (Acute Kidney Injury Network) and the development of guidelines by KDIGO, the diagnostic criteria for AKI are well defined. Nevertheless, the possibility to utilize new biomarkers of structural kidney damage such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) or cystatin C has introduced the concept that AKI may be diagnosed even in the absence of creatinine elevation or decreased urine output. A re-evaluation of the epidemiology of CI-AKI based on new diagnostic criteria is required. In this paper the results of a collaborative multidisciplinary study group are reported from the perspective of different disciplines including nephrology, cardiology, radiology and pharmacology. The findings in a cohort of cardiac patients undergoing imaging procedures using exclusively the isoosmolar non-ionic contrast medium iodixanol are evaluated according to the RIFLE/AKIN criteria.

Conflict of interest: None

Financial support: The study group was formed with the support of an independent grant from GE Italy.

The clinical data reported here were obtained in studies approved by the ethics committees of the institutes involved. Informed consent was obtained from all individuals recruited for the studies.

KEY WORDS:

CI-AKI,
CIN,
Contrast media,
Contrast-induced
nephropathy,
Nephrotoxicity,
Cardiorenal
syndrome

PAROLE CHIAVE:

CI-AKI,
CIN,
Mezzi di
contrasto,
Nefropatia
da mezzo di
contrasto,
Nefrotossicità,
Sindrome
cardio-renale

Indirizzo degli Autori:

Prof. Claudio Ronco
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e
Trapianto Renale
Ospedale San Bortolo
Viale Rodolfo 37
36100 Vicenza
e-mail: cronco@goldnet.it

DANNO RENALE ACUTO (AKI) E NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO (CIN)

La definizione del danno renale acuto (AKI, *Acute Kidney Injury*)

Le molteplici e variabili definizioni di danno renale acuto (AKI, *Acute Kidney Injury*) hanno rappresentato un limite per la nefrologia sia nella clinica che nel-

la ricerca. Sono state infatti adottate, e si ritrovano nella letteratura, più di 35 definizioni non condivise sulla base di una serie di criteri (modificazioni della creatinemia con soglie diagnostiche per AKI differenti, entità della diuresi, frequenza della dialisi, ecc.) che non individuano univocamente la sindrome. Come conseguenza, sotto la definizione di AKI vengono di volta in volta raggruppate popolazioni di pazienti disomogenee e gli *outcomes* considerati mostrano una

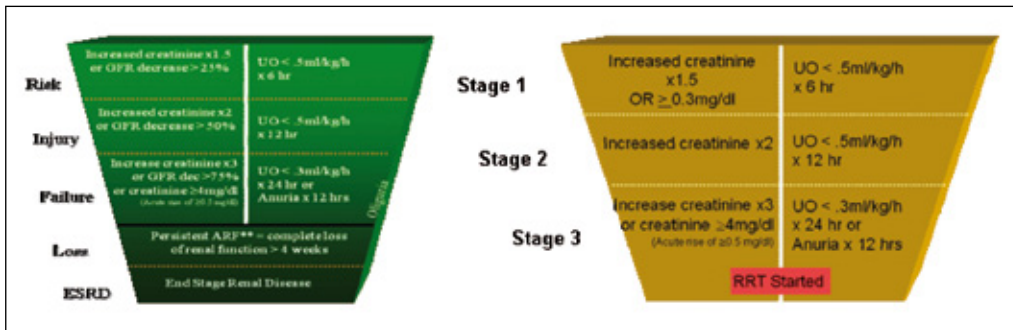


Fig. 1 - Criteri RIFLE e AKIN per la definizione del danno renale acuto (AKI).

variabilità troppo ampia suggestiva di scarsa accuratezza diagnostica, variando le stime di mortalità tra il 25% e il 90% (1, 2).

Criteri diagnostici di AKI

Da alcuni anni sono in atto iniziative per giungere a definizioni condivise. Tra queste, va menzionata l'iniziativa nata nel 2002 presso il Dipartimento di Nefrologia di Vicenza con il gruppo di consenso *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI, www.adqi.net/) che ha posto le basi per una nuova definizione e classificazione dell'insufficienza renale acuta secondo criteri poi indicati con l'acronimo RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End stage renal disease*) (1). Inoltre, oggi si parla di aumento della creatininemia di prima insorgenza (*de novo* AKI) o di un decadimento della funzione già compromessa (*acute on chronic* AKI).

Nella definizione RIFLE i criteri fondamentali sono la creatininemia e la diuresi.

Utilizzando come strumento il trapezio rovesciato della classificazione RIFLE (Fig. 1), per la creatininemia si distinguono 3 stadi di progressione dell'AKI: un aumento ≥50% nella classe R (*Risk*), il primo livello di danno renale, e del 100% e del 200%, rispettivamente, nelle classi successive (I, *Injury* e F, *Failure*) in un arco temporale di 7 giorni.

Anche per la diuresi si adottano 3 livelli di gravità, a seconda della riduzione dell'emissione di urina e della durata della stessa. Oggi i criteri RIFLE sono stati validati su circa 2 milioni di pazienti ed è ormai chiaro che, con il progredire della severità della sindrome in base a tali classi, c'è un aumento progressivo del rischio di mortalità (2). L'AKI va quindi considerata una condizione grave, in sintesi una *deadly syndrome*, che richiede una diagnosi specifica e precoce.

Ai criteri RIFLE si sono affiancati quelli elaborati dall'AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), che pure utilizza una classificazione in 3 stadi, ma aggiunge un importante criterio diagnostico (3): rientrano nell'AKI i casi in cui si verifica un aumento della creatininemia

≥0.3 mg/dL in una finestra di 48 ore (Fig. 1). Ci sono alcune incoerenze tra le due classificazioni; per esempio, un incremento della creatininemia di 0.1 mg/dL per giorno per 7 giorni consecutivi non rientra nella definizione di AKI secondo l'AKIN, mentre rientra nella classe R di RIFLE.

Le più recenti Linee Guida internazionali KDIGO conciliano queste definizioni, utilizzando per la caratterizzazione della prima classe di severità un aumento documentato ≥0.3 mg/dL nelle 48 ore della creatininemia oppure un aumento della creatininemia ≥50% rispetto al basale documentato o presunto in un arco di 7 giorni (4).

Una recente *Consensus Conference* dell'ADQI tenutasi a Dublino nell'autunno del 2011, le cui conclusioni sono oggetto di un recente lavoro (comunicazione personale), ha richiamato l'attenzione sui biomarcatori di danno renale precoce, come cistatina C e NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*). Va tenuto presente che la creatinina è una molecola con una cinetica di eliminazione lenta e che una compromissione della filtrazione glomerulare diventa manifesta solamente dopo una fase di latenza (24-48 ore dopo l'insulto al rene) in cui viene raggiunto un nuovo *steady state* della concentrazione sierica di creatinina. Inoltre, un danno renale acuto potrebbe essere presente senza che vi sia una riduzione della filtrazione glomerulare. Fra i biomarcatori alternativi, la cistatina C ha un'emivita breve e fornisce un'informazione funzionale più rapida, mentre NGAL dà un'informazione prevalentemente strutturale sul danno precoce (5-11). Nella stessa *Consensus Conference* è stato sottolineato che possono esistere casi di danno renale acuto (*biomarker-positive*) che non hanno un incremento parallelo della creatininemia e, viceversa, alterazioni funzionali documentate da una riduzione del GFR in assenza di possibili danni strutturali (*biomarker-negative*) (6). Entrambe queste condizioni consentirebbero una diagnosi di AKI allo stadio 1.

Si è pertanto proposto di affiancare ai criteri funzionali RIFLE dei criteri strutturali, basati sulla positività

dei biomarcatori. Dal momento che non è pensabile biopsiare tutti i casi, il biomarcatore di danno strutturale viene posizionato in una colonna intermedia priva di valori soglia diagnostici per AKI. Tuttavia, le metodiche di ultima generazione per il dosaggio di NGAL, ad alta sensibilità, evidenziano che nella popolazione dei pazienti a rischio i valori di NGAL si distribuiscono secondo un *continuum* che descrive una stima del rischio potenziale di danno renale, al di là del fatto che poi si raggiunga o meno un valore soglia definito come caratteristico di AKI (5, 6).

Combinando i movimenti (positività/negatività) della creatininemia e dei marcatori si può creare una tabella 2 X 2, con le diverse caratterizzazioni della sindrome (Fig. 2).

	Alterazioni strutturali	Assenza di alterazioni strutturali
Assenza di alterazioni funzionali	Assenza di alterazioni strutturali e funzionali	Alterazioni strutturali senza compromissione della funzionalità
Alterazioni funzionali	Compromissione della funzionalità in assenza di alterazioni funzionali	Alterazioni funzionali senza compromissione della funzionalità

Fig. 2 - Caratterizzazione dell'AKI in base alle possibili combinazioni delle alterazioni dei marcatori funzionali e strutturali.

La tabella potrebbe rispondere a uno degli aspetti oggi più dibattuti: il concetto di insufficienza renale acuta (danno renale acuto) subclinica per cui esiste una quota di pazienti con danno strutturale renale senza perdita di funzione.

Anche la classica piramide rovesciata dei criteri diagnostici RIFLE, AKIN o KDIGO si può ridisegnare separando da una parte i criteri funzionali (creatininemia e diuresi) e dall'altra i biomarcatori più moderni, in grado di documentare, questa la valenza innovativa, il danno renale anche in assenza di alterata funzione (Fig. 3), con peggioramento della prognosi a breve termine (6). Tale danno potrebbe progredire nel tempo e tradursi in un quadro di insufficienza renale cronica, con ulteriore peggioramento della prognosi.

CI-AKI (Contrast-Induced AKI)

La nefropatia da mezzo di contrasto (CI-AKI) è tra le conseguenze più temute associate all'impiego di questi agenti diagnostici (12). È stata sino a oggi definita come un'alterazione della funzionalità renale che determina un incremento della creatininemia ≥ 0.5 mg/dL o $\geq 25\%$ rispetto ai valori di partenza entro 3 giorni dall'esposizione al mezzo di contrasto in assenza di altre cause accertate (11, 13-17). La sua incidenza è, indipendentemente dal mezzo di contrasto utilizzato, del 2% circa nella popolazione generale (18, 19) ma sale al 12-50% nei pazienti con aumento del rischio di danno renale (13-17, 20-28). È la terza causa in ordine di frequenza (11% dei casi) di insufficienza renale

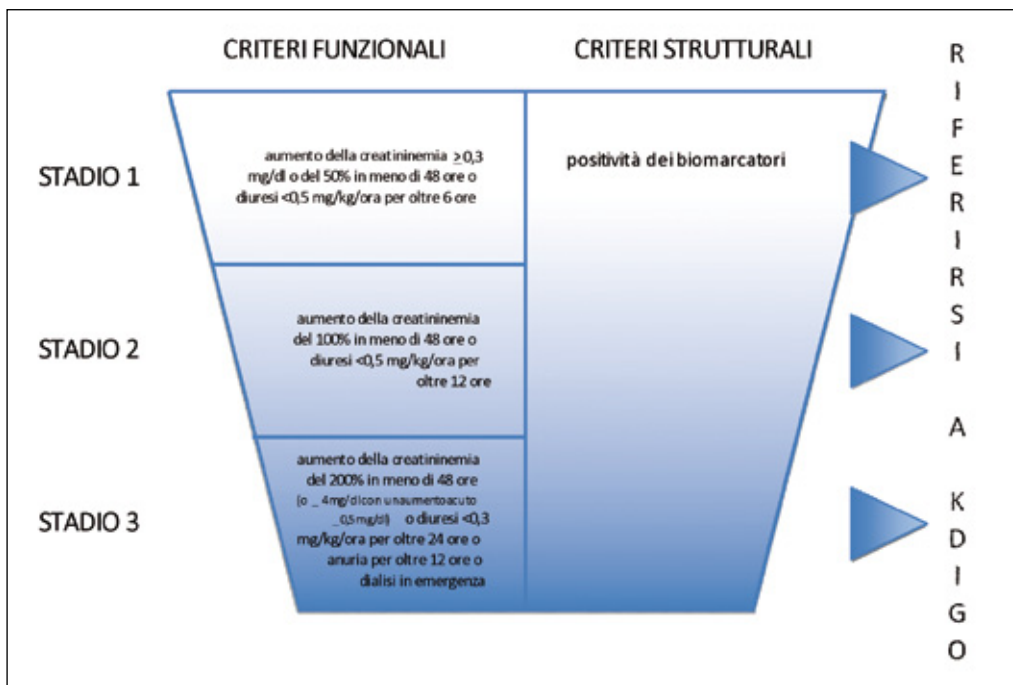


Fig. 3 - Combinazione dei criteri diagnostici tradizionali e delle informazioni fornite dai biomarcatori.

TABELLA I - MORTALITÀ A BREVE E A LUNGO TERMINE PER CI-AKI

Autore	Mortalità intraospedaliera in assenza di CI-AKI	Mortalità intraospedaliera in presenza di CI-AKI	Valore della p	Mortalità a lungo termine in assenza di CI-AKI	Mortalità a lungo termine in presenza di CI-AKI	Valore della p
Levy et al. 1996 (31)	7%	34%	0.001			
McCullough et al. 1997 (32)	1.1%	7.1% (AKI e dialisi in emergenza) 25.7% (AKI e dialisi in emergenza)	0.0000001	81.2% (AKI e dialisi in emergenza, 2 anni) (sopravvivenza a 5 anni 18.8%)		
Gruber et al. 2000 (33)	4.9%	14.9%	0.0001	19.4% (1 anno)	35.4% (1 anno, no dialisi)	0.001
Rihal et al. 2002 (20)	1.4%	22%	0.001	3.7% (1 anno) 14.5% (5 anni)	12.1% (1 anno) 44.6% (5 anni)	0.0001
Iakovu et al. 2002 (34)	0.9%	4.7%	0.0003	13.9% (1 anno)	32.3% (1 anno)	0.0001
Lindsay et al. 2003 (35)				2.7% (1 anno)	9.5% (1 anno)	0.0001

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO LEGATI AL PAZIENTE⁽¹⁰⁷⁾

- eGFR <60 mL/min/1.73 m² prima di una somministrazione intrarteriosa del mezzo di contrasto
- eGFR <45 mL/min/1.73 m² prima di una somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto
- In particolare in associazione a:
 - o nefropatia diabetica
 - o disidratazione
 - o scompenso cardiaco congestizio (NYHA classe 3-4) e bassa frazione di eiezione (FE)
 - o infarto del miocardio recente (<24 ore)
 - o uso di contropulsatore aortico
 - o ipertensione peri-procedurale
 - o basso ematocrito
 - o età superiore a 70 anni
 - o assunzione di farmaci nefrotossici
- Insufficienza renale acuta nota o sospetta

acquisita nel corso di un ricovero (29).

L'instaurarsi di CI-AKI aumenta significativamente la durata del ricovero, i costi relativi e il rischio di morbidità e mortalità sia a breve che a lungo termine (Tab. I). I livelli di mortalità rientrano in quelli osservati per danno renale acuto da farmaco (in cui il decesso si verifica nel 10-20% dei casi, rispetto all'80-90% delle forme settiche) (12, 30-40).

I fattori di rischio

Il rischio di CI-AKI dipende in gran parte dalla funzionalità renale di base. In condizioni di steady state,

l'eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) è un indice validato e molto usato per descrivere il livello di funzione renale, anche se la sua accuratezza è limitata per valori di filtrato >60 mL/min/1.73 m². Tale indice non è in grado di dare informazioni utili quando la generazione o la filtrazione della creatinina cambiano rapidamente, in quanto in tali circostanze il valore stimato non corrisponde più al valore reale o misurato (GFR, *Glomerular Filtration Rate*).

I pazienti che sviluppano AKI spesso hanno una compromissione renale latente (*AKI acute on chronic*) o derivante da un pregresso insulto ed è estremamente difficile definire il concetto di normalità della funzione

renale in condizioni basali o preesistenti a una procedura diagnostica o interventistica. Pertanto, risulta talora difficile fare diagnosi di danno renale acuto basandosi sulla creatininemia, mentre proprio in questi casi possono diventare utili i marcatori di danno renale acuto. Qualche apporto potrebbe anche venire dalla raccolta di informazioni anamnestiche mediante strumenti atti a orientare sul rischio renale, in particolare nei pazienti ambulatoriali (41).

In conclusione, il danno renale acuto da mezzo di contrasto va visto come un *continuum* che va da un'aumentata predisposizione all'insulto basata sui numerosi fattori di rischio all'insulto strutturale vero e proprio e all'alterazione funzionale con due possibili esiti: la guarigione o il danno cronico. Nella Tabella II sono elencati i fattori di rischio legati alla popolazione trattata.

Prevenzione del danno renale acuto

L'interesse di clinici e ricercatori è concentrato sulla possibilità di prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto, tanto che in letteratura sono disponibili oltre 50 metanalisi. Sono state tentate varie strategie per ridurre il rischio di danno renale da mezzo di contrasto: l'espansione di volume con soluzione salina o sodio bicarbonato (36, 42-47), l'impiego di antiossidanti come N-acetilcisteina (12, 48-52), acido ascorbico (53), teofillina (54) o statine (55) oppure l'utilizzo di mezzi di contrasto con diverse osmolalità (32). Per molte di queste misure ci sono a tutt'oggi diversi livelli di consenso e possibili risultati controversi (56-61).

La più recente revisione sistematica ha valutato se la terapia sostitutiva renale (*Renal Replacement Therapy*, RRT) fatta prima, durante o dopo la somministrazione del mezzo di contrasto sia in grado di ridurre il rischio di CI-AKI (62). Alcune caratteristiche dei mezzi di contrasto (piccole dimensioni delle molecole, assenza di un legame con le proteine e piccolo volume di distribuzione), li rendono adatti per la rimozione con la RRT (63), prospettando un possibile effetto protettivo delle tecniche extracorporee. Una recente revisione sistematica ha considerato 11 studi che avevano arruolato nell'insieme 1.010 pazienti (62). In 8 studi era stata utilizzata l'emodialisi convenzionale e in 3 l'emofiltrazione o emodiafiltrazione periprocedurale. Nonostante la rimozione efficace del mezzo di contrasto, non si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI rispetto alla normale terapia medica (rischio relativo 1.02). Peraltro, considerando separatamente le due modalità di RRT, con l'emodialisi convenzionale si è osservato un aumento dell'incidenza di CI-AKI rispetto ai pazienti di controllo (rischio relativo 1.61), mentre con l'emofiltrazione o l'emodiafiltrazione si sono evidenziate una riduzione significativa del ricorso

all'emodialisi in acuto (rischio relativo 0.22) e una tendenza al decremento di CI-AKI (rischio relativo 0.46). Un'altra revisione sistematica (64), viziata tuttavia da limiti metodologici (65), ha invece evidenziato con RRT un decremento del rischio di CI-AKI in pazienti in insufficienza renale cronica di stadio 4-5. Un'analisi *post hoc* ha smentito queste conclusioni (62). Saranno necessari ulteriori studi controllati e randomizzati per accertare l'efficacia della terapia sostitutiva in fase di insufficienza renale avanzata.

Nessuna valutazione sull'entità del danno da mezzo di contrasto può essere fatta senza comunque adottare i provvedimenti di protezione. Rientra inoltre nella buona pratica clinica l'attento monitoraggio della funzione renale a seguito dell'esposizione al mezzo di contrasto (36, 66), anche se restano da standardizzare e ottimizzare sulla base delle evidenze tempi e criteri del monitoraggio stesso.

Per riassumere, le raccomandazioni fornite da K-DIGO (4) in termini di strategie preventive, sono:

4.4.1.) si raccomanda l'espansione del volume con salina isotonica o sodio bicarbonato nei pazienti ad aumentato rischio per CI-AKI (1A);

4.4.2.) non si raccomanda di usare fluidi *per via orale* in pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI (1C);

4.4.3.) si suggerisce l'utilizzo orale di N-acetilcisteina insieme all'uso endovenoso di soluzioni isotoniche di cristalloidi in pazienti ad aumentato rischio di CI-AKI (2D);

4.4.4-5.) si suggerisce di non utilizzare per prevenire la CI-AKI la teofillina (2C) né il fenoldopam (1B);


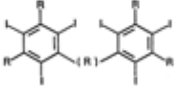
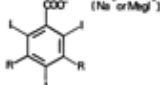
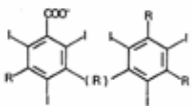
4.5.1.) si suggerisce di non utilizzare l'emodialisi o l'emofiltrazione intermittenti profilattiche per la rimozione del mezzo di contrasto nei pazienti a rischio di CI-AKI. Le strategie di prevenzione sinora descritte sono prevalentemente orientate alla preparazione e al trattamento del paziente, mentre rimangono cruciali nello sviluppo di CI-AKI sia il tipo di procedura, sia la nefrotossicità intrinseca del mezzo di contrasto, legata alle sue caratteristiche chimico-fisiche e alla modalità di somministrazione.

FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA DEI MEZZI DI CONTRASTO

Ricerca e sviluppo dei mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto iodurati sono prodotti farmaceutici tra i più usati al mondo per la somministrazione sistemica in più di 75 milioni di procedure radiologiche all'anno (67). Tutti i mezzi di contrasto attualmente in uso nella pratica radiologica sono ottenuti da modifiche chimiche attuate alla struttura base costituita da un anello benzenico recante tre atomi di iodio. Nel descriverli, bisogna tenere conto dell'evoluzione

TABELLA III - CLASSIFICAZIONE DEI MEZZI DI CONTRASTO IN BASE ALLA STRUTTURA CHIMICA

Struttura generale	Agente di Contrasto e Nome Commerciale	Indice di efficacia*	Ionico/ non ionico	Classificazione per osmolarità**
	Iohexolo Omnipaque® GE Healthcare Iopamidolo Iopamiro® Bracco Iobitridolo Xenetix® Guerbet Ioversolo Optiray® Covidien Iomeprolo Iomeron® Bracco Iopromide Ultravist® Bayer Iopentololmagopaque® GE Healthcare	3	Monomeri non ionici	LOCM
	Iodixanolo Visipaque® GE Healthcare Iotrolan Isovist® Bayer	6	Dimeri non ionici	IOCM
	Diatriziato Gastrografin®, Selectografina® Bayer Iothalamato Angioconray®, Conray® Bracco Iodamide Uromiro® Bracco	1.5	Monomeri ionici	HOCM
	Ioxaglate Hexabrix® Guerbet	3	Dimeri ionici	LOCM

*Indice di efficacia: rapporto tra numero di atomi di iodio nella molecola e numero di particelle in soluzione

**HOCM alta osmolarità, LOCM bassa osmolarità, IOCM iso-osmolarità

delle molecole degli agenti di contrasto e delle loro formulazioni, facendo riferimento a tre grandi classificazioni: le prime due riguardano la struttura chimica delle molecole, cioè agenti di contrasto monomerici e dimerici (sulla base del contenuto in iodio) e agenti di contrasto non ionici e ionici (sulla base della ionicità in soluzione, Tab. III), mentre la terza è relativa alle caratteristiche chimico-fisiche delle soluzioni acquose degli agenti di contrasto (concentrazione, osmolarità e viscosità) (68).

Quanto a queste ultime, un'ulteriore classificazione dei mezzi di contrasto tiene conto dell'osmolarità delle soluzioni, prendendo come riferimento l'osmolarità del sangue (290 mOsm/kgH₂O, Tab. IV e V):

- alta osmolarità (HOCM, *High Osmolality Contrast Media*, 1.500-2.100 mOsm/kgH₂O): soluzioni dei monomeri ionici;

- bassa osmolarità (LOCM, *Low Osmolality Contrast Media*, 521-915 mOsm/kgH₂O): soluzioni dei monomeri non ionici e dei dimeri ionici. Si sottolinea che il termine bassa osmolarità è utilizzato comparativamente agli HOCM e non al plasma;
- iso-osmolarità (IOCM, *Iso Osmolality Contrast Media*, 290 mOsm/kgH₂O): soluzioni dei dimeri non ionici.

Per iodixanolo, l'iso-osmolarità con il plasma si ottiene aggiungendo NaCl e CaCl₂ (in un rapporto Na⁺/Ca⁺⁺ fisiologico con il plasma). Per le soluzioni di monomeri non ionici ad alta concentrazione e di dimeri non ionici, la viscosità alla temperatura di 37 °C è più elevata rispetto a quella del plasma (Tab. IV e V). Per ovviare ai problemi di iniettabilità e di rimescolamento con il sangue è opportuno ricorrere al preriscaldamento delle soluzioni per aumentarne la fluidità.

TABELLA IV - TABELLA COMPARATIVA DELLE OSMOLALITÀ E DELLE VISCOSITÀ A 37 °C DEI DIVERSI MEZZI DI CONTRASTO AD ALTA E A BASSA OSMOLALITÀ (68)

Agente di contrasto	Concentrazione (mg/ml)	Osmolalità 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	Viscosità 37 °C (mPa.s)
Diatrizoato	370	2.100	8.4
Iothalamato	400	2.400	9.0
Ioxithalamato	380	2.100	8.5
Metrizoato	350	1.970	3.4
Ioxaglato	320	577	9.5
Iobitridolo	350	915	10.0
Iohexolo	350	823	11.2
Iomeprolo	400	726	12.6
Iopamidolo	370	774	9.8
Iomeprolo	350	618	7.5
Iopromide	350	774	9.5
Ioversolo	350	790	8.5
Iodixanolo	320	290	11.1
Sangue		290	3.8

Appartengono alla classe dei mezzi di contrasto HOCM i composti costituiti da un anello benzenico con tre atomi di iodio, due catene organiche di varia natura e un gruppo carbossile opportunamente salificato per favorire la solubilità in acqua delle molecole (69, 70). Questi composti, una volta in soluzione, si dissociano dando origine a due ioni (anione organico iodurato e catione) con cariche opposte che rendono ragione dell'elevata osmolalità (fino a 2.000 mOsm/kg H₂O, usando Na⁺ e/o meglumina come contro-ione per la salificazione). Il loro indice di efficacia (cioè il rapporto tra il numero di atomi di iodio presenti nella molecola e il numero totale di particelle in soluzione) è di 1.5. Largamente utilizzati per somministrazione sistemica, questi composti presentavano problemi di tossicità a livello del sistema nervoso che ne impedivano l'utilizzo in mielografia.

Alla classe dei mezzi di contrasto LOCM appartengono i dimeri ionici e i monomeri non ionici. I primi sono stati realizzati legando due monomeri ionici attraverso un opportuno "ponte chimico" ottenendo in tal modo molecole con sei atomi di iodio con due (ioxaglato, per uso uro-angiografico) o quattro (iodipamide, per uso colecistografico) particelle in soluzione (71). Questo progresso ha migliorato l'efficacia contrastografica e ha portato a ottenere soluzioni a bassa osmolalità, ma non ha risolto i problemi legati di tollerabilità sistemica e neurologica. I monomeri non

TABELLA V - TABELLA COMPARATIVA DELLE OSMOLALITÀ E DELLE VISCOSITÀ A 37 °C DEI DIVERSI MEZZI DI CONTRASTO A BASSA OSMOLALITÀ (68)

Agente di contrasto	Concentrazione (mg/ml)	Osmolalità 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	Viscosità 37 °C (mPa.s)
Iobitridolo	300	695	6.0
Iohexolo	300	640	5.7
Iomeprolo	300	521	4.5
Iopamidolo	300	616	4.7
Ioversolo	300	602	4.3
Iopromide	300	610	4.6
Ioversolo	320	702	5.8
Iodixanolo	270	290	5.8
Sangue		290	3.8

ionici sono stati sviluppati attraverso la formazione di un legame amidico sul carbossile e l'amidazione con amino-polialcoli, il che ha reso le molecole più idrosolubili. Si sono ottenute soluzioni ad alte concentrazioni con osmolalità ridotta rispetto ai composti ionici e una migliore neurotollerabilità, tale da permetterne l'uso in mielografia. Unendo con un legame amidico i carbossili al gruppo aminico dei polialcoli e introducendo altri gruppi con residui idrossilici, fino a 4-6 residui idrossilici attorno alle molecole (72-74), è stata notevolmente incrementata la solubilità in acqua e si sono ottenute soluzioni iniettabili a concentrazioni superiori a 400 mg iodio/mL (75), con osmolalità dimezzata rispetto ai composti ionici e con indice di efficacia pari a 3. La nuova struttura molecolare e le interazioni dei gruppi idrofilici con l'acqua determinano tuttavia un'elevata viscosità delle soluzioni, specie se ad alte concentrazioni.

Infine, fanno parte della classe dei mezzi di contrasto iso-osmolari (IOCM) i dimeri non ionici, ottenuti legando opportunamente due monomeri non ionici. Grazie a questo ulteriore progresso si sono ottenuti agenti con un più elevato indice di efficacia, pari a 6, elevata idrosolubilità e una diminuzione dell'osmolalità delle soluzioni (iso-osmolali con il plasma) con una migliorata tollerabilità sistemica e neurologica (76, 77). Come per i monomeri non ionici, alla più complessa struttura molecolare corrisponde un'alta viscosità delle soluzioni per uso clinico.

In conclusione, le progressive modificazioni della struttura chimica e delle caratteristiche chimico-fisiche dei mezzi di contrasto sono state apportate con l'obiettivo di migliorare la loro sicurezza di impiego. I fattori

sui quali si è operato possono essere sintetizzati come segue:

- sostituzione totale di ogni posizione dell'anello benzenico con gruppi carbossilici e altri gruppi favorevoli l'idrofilia della molecola e sfavorevoli le interazioni con strutture biologiche (legame a proteine, membrane cellulari, enzimi);
- riduzione dell'osmolalità delle soluzioni e ottenimento di composti ad alto indice di efficacia;
- eliminazione della ionicità, eliminando in particolare i gruppi carbossilici liberi e riducendo la neurotossicità;
- realizzazione di composti neutri, poiché le cariche elettriche, oltre a contribuire alla solubilità e all'idrofilia, influenzano la chemiotossicità e il profilo farmacocinetico;
- introduzione di gruppi idrossilici distribuiti intorno alla molecola per migliorarne la tollerabilità a livello sistemico e neurologico.

Effetti biologici dei mezzi di contrasto

Gli effetti biologici dei mezzi di contrasto sono la risultante della tossicità intrinseca delle molecole sommate alla tossicità delle soluzioni, relativamente alle proprietà chimico-fisiche come osmolalità, viscosità e concentrazione. Gli effetti biologici derivano dalla capacità dei mezzi di contrasto di alterare l'omeostasi corporea, a partire dagli effetti sul sangue (in quanto primo organo con il quale vengono in contatto) fino a quelli sugli altri sistemi e apparati (i più sensibili sono l'apparato cardiovascolare, l'apparato urinario, l'apparato respiratorio e il sistema nervoso).

Lo sviluppo di nuovi e più efficienti agenti di contrasto è stato supportato da una valutazione approfondita delle loro caratteristiche farmacologiche e tossicologiche. Gli studi di farmacologia e tossicologia preclinica sono serviti nel corso degli anni alla selezione di nuove molecole e delle formulazioni ottimali (caratteristiche chimico-fisiche, additivi, ecc.) e hanno fornito informazioni sul profilo e sui margini di sicurezza dei mezzi di contrasto prima dell'utilizzo nell'uomo. Lo studio degli effetti biologici dei mezzi di contrasto, condotto anche a dosi superiori a quelle utilizzate nella pratica radiologica, ha anche avuto lo scopo di predire le possibili reazioni al mezzo di contrasto nell'uomo.

I mezzi di contrasto sono farmaci generalmente somministrati in quantità, concentrazioni e volumi elevati. Lo studio tossicologico si concentra in genere sugli effetti sistemici e neurotossici. Gli effetti sistemici sono dovuti, oltre che alla tossicità intrinseca della molecola, alle caratteristiche chimico-fisiche delle soluzioni (osmolalità, viscosità e concentrazione), mentre gli effetti neurotossici sono legati esclusivamente alla tossicità intrinseca delle molecole. L'indice di sicurezza dei

composti, inteso come rapporto tra la tossicità sistemica (LD50 endovenosa o massima dose tollerata) e la dose diagnostica o dose clinica (indicativamente di 0.3 gI/kg), è andato migliorando durante lo sviluppo delle molecole passando da valori di 3 per lo ioduro sodico a valori di 21-27 per i monomeri ionici, di 33 per i dimeri ionici e di 52-73 per i monomeri non ionici, fino a valori di 70-75 per i dimeri non ionici. Questi dati evidenziano che la tollerabilità sistemica dei composti di ultima generazione ha raggiunto valori tali da permetterne un impiego clinico con più alti margini di rischio e migliori profili di sicurezza.

Strettamente correlate alle caratteristiche tossicologiche e farmacologiche, vi sono le caratteristiche farmacocinetiche dei mezzi di contrasto, che determinano la distribuzione, l'eliminazione e l'effetto sugli organi e definiscono i tempi per l'esame radiologico. Nella pratica clinica si utilizzano composti con peso molecolare variabile da 700 dalton per i monomeri a 1.500 dalton per i dimeri, che presentano caratteristiche farmacocinetiche simili. In particolare, dopo la somministrazione sistemica si distribuiscono negli spazi extravascolari interstiziali, non entrano nelle cellule e sono eliminati per la quasi totalità per via renale attraverso la filtrazione glomerulare (78).

Confronto tra mezzi di contrasto

Data la variabilità degli effetti biologici delle varie classi, occorre esaminare in dettaglio quanto emerge dagli studi di farmaco-tossicologia.

Gli effetti a livello del sito di somministrazione (79) sono da attribuire alla ionicità (livelli locali di sodio relativamente alti) e all'osmolalità delle soluzioni, nonché alla permanenza dei composti nei vasi. A questi sono riconducibili le sensazioni di calore e dolore locale nel caso di extravasazione. Questi effetti si verificano sia con gli HOCCM che con i LOCCM, ma con i primi si può giungere alla necrosi dei tessuti intorno al sito di iniezione, mentre con gli LOCCM gli effetti non sono in genere rilevanti.

Per quanto attiene alla reologia del sangue, i mezzi di contrasto determinano una modificazione della deformabilità degli eritrociti, una riduzione dell'ematocrito e la formazione di radicali liberi (ROS) con azione vasocostrittrice (80, 81). Quanto alla deformabilità, è descritta la formazione di echinociti per contatto del sangue con soluzioni sia di HOCCM che di LOCCM, mentre è più evidente la formazione di stomatociti per i dimeri non ionici (82, 83). La formazione di echinociti può produrre un aumento transiente della resistenza vascolare, fenomeno di breve durata e reversibile con il ripristino dell'osmolalità fisiologica del sangue. Al contrario, il contatto del sangue con le soluzioni dei composti iso-osmolali porta alla formazione di stoma-

tociti e cnizociti, ma non di echinociti che sono, quindi, direttamente correlati all'osmolalità delle soluzioni iniettate.

A livello cardiaco, tra gli effetti direttamente correlati all'osmolalità delle soluzioni vi sono l'incremento del ritorno venoso e del lavoro cardiaco, come risultanti dell'ipervolemia determinata dal richiamo di acqua dallo spazio extravascolare dopo la somministrazione sia di HOCCM che di LOCCM. A livello dei vasi sanguigni si osserva invece una vasodilatazione per effetto di diminuzione del tono vascolare, con associata diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa (84). Nella somministrazione intracoronarica di mezzo di contrasto, il sangue nell'arteria viene sostituito per un breve periodo di tempo dal mezzo di contrasto e questo può causare aritmie, come fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare e asistolia (85). Con l'impiego dei composti LOCCM e IOCCM, gli effetti sull'elettrofisiologia cardiaca si sono notevolmente ridotti. Tuttavia, un attento bilancio tra contenuto in sodio e calcio dei mezzi di contrasto per angiografia coronarica deve essere mantenuto. Piccole quantità di sodio diminuiscono il rischio di fibrillazione ventricolare, riducendo l'effetto isotropico sul muscolo cardiaco. Piccole quantità di calcio contrastano l'effetto inotropico negativo del mezzo di contrasto, ma eccessive quantità dello ione aumentano il rischio di fibrillazione ventricolare. Le soluzioni di IOCCM hanno una più bassa tendenza a indurre la fibrillazione ventricolare rispetto a quelle di HOCCM e LOCCM, in relazione alla presenza di NaCl e CaCl₂ nelle loro formulazioni (86). Con gli IOCCM, l'incidenza di effetti ipotensivi, aritmie cardiache ed edema polmonare può essere ridotta in pazienti ad alto rischio, quali quelli con infarto del miocardio recente, angina instabile, ipotensione o insufficienza cardiaca grave. In relazione alla loro viscosità, tutti i mezzi di contrasto producono solo lievi effetti sull'incremento del ritorno venoso e del lavoro cardiaco.

I polmoni sono tra i primi organi a venire a contatto con i mezzi di contrasto subito dopo la somministrazione sia venosa che arteriosa (84). Gli effetti collaterali più severi possono consistere in broncospasmo, ipertensione polmonare ed edema polmonare. È documentata un'azione di incremento della pressione arteriosa polmonare dopo la somministrazione di tutti i mezzi di contrasto. L'aumento della pressione è associato all'incremento della gittata cardiaca e all'aumento della pressione polmonare a livello capillare correlata; i composti meno vasoattivi sono quelli IOCCM (87).

La somministrazione di mezzi di contrasto influenza il flusso sanguigno in tutti i tipi di vasi, da quelli più grandi ai capillari. A livello dei grandi vasi gli effetti sono mediati dall'aumento del volume di sangue cir-

colante e dal tono vascolare, mentre per i piccoli vasi sono mediati dall'aumento della viscosità del sangue. Per quanto riguarda la microcircolazione, la struttura chimica, l'osmolalità e la viscosità sono i determinanti degli effetti biologici (84). A livello microvascolare, gli HOCCM determinano un aumento del tempo di transito, danni all'endotelio vascolare e una lieve riduzione dell'ossigenazione tissutale. Questi effetti possono essere associati anche alla formazione di trombi a livello venoso, specie in condizioni di transito prolungato (88).

Esaminando gli effetti a livello renale, gli studi preclinici evidenziano che il rene, quale organo deputato all'eliminazione degli agenti di contrasto tramite la filtrazione glomerulare, è sensibile alle alte concentrazioni, all'osmolalità e alle relative alte viscosità dei composti a livello tubulare (84, 89). I principali meccanismi potenzialmente responsabili della nefrotossicità sono quelli esercitati a livello vascolare e direttamente a livello sia glomerulare che tubulare (90). Con gli HOCCM, il flusso renale subisce un aumento transitorio, così come avviene nel circolo periferico, seguito da una prolungata vasocostrizione, con conseguente diminuzione della perfusione renale e della velocità di filtrazione glomerulare; ciò si accompagna a un effetto ischemico a carico della midollare. La vasocostrizione da mezzo di contrasto può essere il risultato di un effetto diretto sulla muscolatura liscia del vaso, di variazioni sul trasporto del calcio o di variazioni locali dell'adenosina e della produzione di endotelina (84, 91). Negli animali, la diminuzione del flusso renale può essere anche imputata a un'anormale vasodilatazione dovuta a un'alterata produzione di monossido di azoto (NO). Questo fenomeno è stato dimostrato anche in vitro su cellule muscolari di arterie di ratto, dove la diminuzione dei livelli di NO è stata verificata dopo incubazione con HOCCM e LOCCM, ma non con IOCCM (92). La diminuzione dei livelli di NO è associata poi alla riduzione nel flusso ematico a livello midollare. Infine, gli HOCCM possono incrementare la pressione intrarenale, con conseguente riduzione del flusso di sangue da compressione fisica. Gli effetti tossici diretti verificati su cellule tubulari con HOCCM includono danni al metabolismo energetico, alterazioni dell'omeostasi del calcio, alterazioni della polarità cellulare e apoptosi (91, 93, 94). Negli studi preclinici, a dosi superiori a 1gI/kg, è stata evidenziata, con tutti i mezzi di contrasto, la vacuolizzazione citoplasmatica delle cellule del tubulo prossimale, dovuta a un processo di compartimentalizzazione intracellulare da parte delle cellule del tubulo renale. Alla base di questo fenomeno c'è il meccanismo tubulare di trasporto degli ioni che può favorire l'entrata dei composti all'interno delle cellule tubulari. La vacuolizzazione e la permanenza dell'opacizza-

zione renale sono più evidenti con gli IOCM che non con i LOCM (95) e sono strettamente associate alla concentrazione dei composti nei tubuli renali e alla viscosità. La permanenza prolungata degli IOCM è stata attribuita alla viscosità e all'assenza della diuresi osmotica tipica delle soluzioni di HOCM e LOCM (96). Recenti studi di tollerabilità in vitro su cellule di tubuli prossimali renali umani hanno tuttavia evidenziato un minore effetto apoptotico e necrotico e una minore produzione di ROS con gli IOCM rispetto ai LOCM (97). Da menzionare inoltre che, per le modificazioni della reologia del sangue a livello dei vasi midollari, è stata descritta anche l'aggregazione di eritrociti con conseguente ischemia, specie dopo la somministrazione di alte dosi di mezzo di contrasto. Tale aggregazione è risultata più evidente con i dimeri ionici rispetto a tutte le altre classi di composti.

Alcuni studi nell'uomo (30, 98, 99) mostrano una significativa riduzione della creatininemia nelle prime 24 ore dopo la somministrazione di IOCM.

Se nel primo caso (30) si tratta di uno studio non comparativo in quanto a tutti i pazienti è stato somministrato IOCM, dove è plausibile un ruolo dell'articolato protocollo di idratazione ricevuto dai pazienti prima dell'esposizione al mezzo di contrasto, risulta interessante negli altri studi (98, 99) segnalare la riduzione della creatininemia nelle prime 24 ore nei pazienti trattati con IOCM che si confronta con un parallelo aumento nei pazienti trattati con LOCM, con significatività statistica in entrambi i casi. Alla luce degli effetti osservati sull'animale e di queste preliminari osservazioni sull'uomo, sarebbe interessante comprendere e approfondire le motivazioni alla base dell'opposto comportamento dei diversi mezzi di contrasto (IOCM vs LOCM), che ciò avvenga in ambito di somministrazione arteriosa (99) o venosa (98) e se questo sottenda a una maggiore protezione renale offerta dall'utilizzo del mezzo di contrasto iso-osmolale.

In conclusione, dal punto di vista farmaco-tossicologico è evidente che i composti LOCM e IOCM sono tollerati meglio e producono effetti farmacologici in misura e in grado inferiore rispetto agli HOCM. Queste evidenze, associate alle più importanti evidenze a livello clinico, depongono per una maggiore sicurezza di impiego di LOCM e IOCM nella pratica radiologica.

IL PUNTO DI VISTA DEL RADIOLOGO

L'impiego clinico del mezzo di contrasto

La Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) ha recentemente diffuso un documento sulla scelta dei mezzi di contrasto dopo aver richiesto un parere alla Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicura-

zioni (SIMLA). In questo documento viene sottolineato come alla luce del Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219 (100) i mezzi di contrasto siano, da un punto di vista normativo, farmaci a tutti gli effetti, seppure con caratteristiche uniche che per molti versi li distinguono dagli altri preparati farmacologici. In particolare, sono iniettati a dosi elevate e spesso a velocità estremamente rapida, quasi sempre a concentrazioni elevate, e non hanno l'obiettivo di determinare effetti farmacologici. Non vi è dubbio inoltre che, sulla base del codice di Deontologia Medica, la prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impegni la diretta responsabilità professionale ed etica del medico e quindi al medico radiologo è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico. Lo specialista radiologo, alla luce del parere della SIMLA, deve essere quindi libero di scegliere la metodica diagnostica più idonea per il singolo paziente sulla base del quesito clinico (come previsto dal Decreto Legislativo n. 187 del 2000) (101) e, se del caso, il mezzo di contrasto che la sua personale esperienza, i dati scientifici e le condizioni cliniche del paziente suggeriscono. Quindi, da un lato il radiologo ha il diritto/dovere di scegliere la metodica più idonea a risolvere il quesito clinico, sulla base delle informazioni fornitegli dal prescrittore (e quindi deve valutare con attenzione l'appropriatezza della procedura), mentre dall'altro può scegliere il mezzo di contrasto più idoneo, sulla base della conoscenza aggiornata (di cui si deve fare carico) e delle proprietà chimico-fisiche, farmacologiche e di applicazione clinica dei vari mezzi di contrasto per ottenere il massimo risultato diagnostico.

Con riferimento in particolare al rischio nefrotossico da mezzo di contrasto, il medico radiologo deve essere consapevole dei fattori di rischio, legati sia alle caratteristiche del paziente sia alla procedura, e deve essere in grado di attuare nel paziente a rischio le strategie profilattiche opportune. Non vi è dubbio, peraltro, che le sue condizioni operative lo possono mettere di fronte a realtà molto diverse e che l'impiego clinico del mezzo di contrasto in radiologia identifichi scenari molto vari. La realtà operativa del radiologo interventista che utilizza il mezzo di contrasto in sala angiografica appare molto simile a quella del collega cardiologo che agisce nella sala di emodinamica e molto dissimile da quella del radiologo che effettua esami TC in una struttura alla quale non afferiscono pazienti acuti, ma solo pazienti ambulatoriali. Dai diversi scenari discendono diversi profili di rischio che verranno di seguito considerati con particolare riferimento al danno nefrotossico.

La scelta del mezzo di contrasto

Una volta accertata l'appropriatezza dell'indagine con mezzo di contrasto, il medico radiologo si trova ad affrontare la scelta di quello più idoneo per la specifica procedura; ciò implica una conoscenza delle caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche dei vari prodotti e dei dati preclinici e di quelli clinici, ovvero dell'efficacia, della tollerabilità e delle reazioni avverse dei vari prodotti.

Non vi è dubbio che l'attività di ricerca abbia condotto alla sintesi di prodotti caratterizzati da un'osmolalità molto inferiore e quindi con caratteristiche ormai molto prossime sotto il profilo chimico-fisico a quelle del mezzo di contrasto ideale. Vi sono tuttavia differenze chimico-fisiche tra i vari prodotti, per esempio i valori di osmolalità all'interno della classe dei monomeri non ionici possono variare anche del 50% a parità di concentrazione iodica. Il medico radiologo deve essere consapevole di questi aspetti, così come deve essere a conoscenza dei dati tossicologici che hanno un certo valore predittivo, al di là delle variabilità fra specie animali e uomo.

La scelta del mezzo di contrasto deve quindi tenere in massima considerazione i dati clinici, ovvero l'efficacia del prodotto, la sua tollerabilità e gli eventi avversi da esso determinati.

L'efficacia dei mezzi di contrasto organo-iodati è essenzialmente funzione della dose somministrata (in termini di g di iodio) e della velocità di iniezione. La concentrazione iodica massima dei mezzi di contrasto disponibili sul mercato varia da 320 a 400 mgI/mL e ne consente un impiego nello studio sia vascolare che parenchimale. Una viscosità maggiore, quale quella delle molecole più voluminose come i dimeri, potrebbe costituire un ostacolo qualora si inietti attraverso cateteri sottili o si opti per un'iniezione manuale del mezzo di contrasto, ma un opportuno preriscaldamento a 37°C riduce notevolmente la viscosità dei prodotti, riducendo di molto le differenze tra di loro.

La tollerabilità dei mezzi di contrasto va intesa come sensazione di calore o sensazione di dolore in sede di iniezione. Su questo tema vi sono evidenze univoche in letteratura. Sin dai primi studi clinici sui dimeri non ionici era stata evidenziata una loro superiore tollerabilità nei confronti dei monomeri non ionici, sia dopo iniezione endovenosa sia dopo iniezione intrarteriosa (102) e del tutto recentemente una metanalisi (22 studi clinici randomizzati che hanno coinvolto complessivamente 8.087 pazienti) (103) ha confermato quei dati. Nella metanalisi, dal confronto tra iniezione di iodixanolo (dimero non ionico) con diversi mezzi di contrasto a bassa osmolalità è emersa la tollerabilità superiore di iodixanolo, in termini sia di dolore ($p < 0.001$) sia di sensazione di calore ($p = 0.008$). È chiaro che queste

sensazioni transitorie non rappresentano solitamente un problema clinico rilevante, ma non c'è dubbio che, se intense, possono influire sulla necessaria immobilità del paziente nel corso di alcune procedure, in particolare in certi studi angiografici selettivi.

Gli eventi avversi acuti dose-indipendenti ai mezzi di contrasto si verificano entro un'ora dall'iniezione, comprendono una gamma estesa di fenomeni di diversa gravità (dal prurito allo *shock* anafilattico) e sono più frequenti in pazienti con diatesi allergica e con storia di precedenti reazioni al mezzo di contrasto. La loro incidenza variabile in funzione del tipo di mezzo di contrasto (in una popolazione di oltre 330.000 pazienti l'incidenza di reazioni gravi è risultata 6 volte inferiore dopo iniezione di LOCM rispetto a HOVM) (104) ha di fatto decretato la fine degli HOVM.

Considerando invece i mezzi di contrasto attualmente disponibili, non sono state in generale valorizzate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i vari monomeri non ionici. Un recente studio comparativo tra 5 monomeri non ionici usati per studi TC in 8.931 pazienti ha rilevato un'incidenza di reazioni avverse acute significativamente superiore nei pazienti iniettati con iomeprolo (3.9%) e iopromide (3.5%) rispetto a quella osservata con somministrazione di iopamidolo (2.2%), iohexolo (2%) e ioversolo (1.8%) (105). Va comunque sottolineato che le reazioni riportate (prurito, orticaria, congestione nasale, anomale sensazioni in gola, nausea e/o vomito) non erano mai severe. Il confronto tra i diversi mezzi di contrasto sulle reazioni tardive (che per definizione si verificano da un'ora a una settimana dopo l'iniezione) non ha fatto emergere differenze significative tra monomeri non ionici, monomeri ionici e dimeri ionici. Invece, da uno studio di confronto tra monomeri non ionici e dimeri non ionici è emersa un'incidenza maggiore di eventi avversi con questi ultimi (106). Sono riferite essenzialmente reazioni cutanee, simili a quelle che si verificano dopo somministrazione di altri farmaci, caratterizzate solitamente da maculo-papule, eritema, edema e prurito, soprattutto di entità lieve o moderata. È interessante notare che si tratta in questi casi di vere reazioni allergiche, mediate dai linfociti T, per prevenire le quali è quindi opportuno utilizzare in successivi esami un mezzo di contrasto diverso da quello implicato nella reazione cutanea segnalata.

Nefrotossicità dei mezzi di contrasto

Il radiologo che ha in programma l'effettuazione di uno studio con somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto deve sempre considerare i fattori di rischio individuali per un danno nefrotossico. Deve quindi ricevere dal medico curante informazioni in merito; a tal fine il *Contrast Media Safety Committee*

dell'ESUR ha predisposto un questionario (41). Il radiologo deve inoltre essere ben consapevole dei fattori di rischio legati al paziente, recentemente puntualizzati dallo stesso *Committee* (107) (Tab. II). In assenza di tali fattori di rischio non vi sono elementi clinici che debbano far preferire un mezzo di contrasto a un altro in termini di nefrotossicità. Qualora invece il rischio sussista, il medico radiologo, dopo aver verificato l'appropriatezza dell'esame, deve mettere in atto tutte le misure preventive in grado di ridurre il rischio, predisponendo l'espansione di volume (cosiddetta "idratazione"), discutendo l'opportunità di sospendere gli eventuali farmaci nefrotossici e scegliendo opportunamente il tipo di mezzo di contrasto, la dose dello stesso e l'eventuale intervallo temporale tra due esami contrastografici eventualmente necessari nello stesso paziente a rischio.

Tipo di mezzo di contrasto

Il confronto tra mezzi di contrasto a bassa osmolalità e mezzi di contrasto iso-osmolali in termini di nefrotossicità è stato oggetto di numerosi studi negli ultimi 10 anni, dopo la segnalazione (108) in pazienti ad alto rischio (diabetici con insufficienza renale) sottoposti ad arteriografia di una nefrotossicità significativamente inferiore del dimero non ionico iodixanolo rispetto al monomero non ionico iohexolo (3% vs 26%, $p=0.002$). Successivamente, questi lavori sono stati oggetto di rivalutazioni e sono state pubblicate alcune metanalisi, di seguito sintetizzate. La prima metanalisi (16 studi in doppio cieco randomizzati e controllati; 2.727 pazienti sottoposti a esami per via arteriosa, studi pubblicati fino al 2003) (109) ha confrontato iodixanolo a vari LOCM (essenzialmente iohexolo e ioxaglato). I risultati erano a favore di iodixanolo (incidenza di nefropatia 1.4% vs 3.5%, $p<0.001$). Una successiva metanalisi (25 studi randomizzati, di cui 18 con somministrazione per via arteriosa e 7 per via venosa; 3.270 pazienti) (110) non ha evidenziato differenze significative tra iodixanolo e gli altri mezzi di contrasto dopo somministrazione per via venosa, mentre dopo somministrazione intrarteriosa in pazienti con insufficienza renale, iohexolo è risultato più nefrotossico di iodixanolo e non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra iodixanolo e gli altri monomeri non ionici. Emergeva la necessità di chiarire con ulteriori studi se la nefrotossicità di iodixanolo fosse inferiore a quella di LOCM dopo somministrazione per via arteriosa in pazienti ad alto rischio.

La metanalisi di Reed et al. (16 studi; 2.763 pazienti con somministrazione del mezzo di contrasto per via venosa e per via arteriosa) (111) ha confermato una minore nefrotossicità di iodixanolo rispetto a iohexolo ($p=0.002$) e ioxaglato ($p=0.022$), ma non nei confron-

ti di iopamidolo, iopromide e ioversolo e non ha neppure rilevato una differenza significativa tra iodixanolo e l'insieme degli altri mezzi di contrasto. Questa metanalisi risente però di una scarsa omogeneità, soprattutto per il fatto di aver compreso nella valutazione entrambi i tipi di somministrazione, per quanto sia stata effettuata un'analisi separata sul sottogruppo dei pazienti sottoposti ad angiografia coronarica.

L'analisi più ampia pubblicata (36 studi; 7.166 pazienti) risente probabilmente per i criteri di selezione di una marcata eterogeneità delle procedure, delle diversità delle dosi di mezzi di contrasto e della variabilità nella definizione di nefropatia da mezzo di contrasto e nelle popolazioni di pazienti (112). Essa evidenzia una minore nefrotossicità dopo la somministrazione di iodixanolo che non raggiunge però la significatività statistica. La differenza risulta significativa tra iodixanolo e iohexolo, ma non tra iodixanolo e gli altri monomeri non ionici.

Sulla base di queste metanalisi e dopo aver analizzato i risultati dei singoli studi clinici comparativi, il *Contrast Media Safety Committee* dell'ESUR ha suggerito l'impiego di LOCM o IOCM in pazienti con fattori di rischio per nefropatia da mezzo di contrasto (107).

Una recente metanalisi pubblicata (25 studi; 5.910 pazienti) (113) ha differenziato le due popolazioni di pazienti sottoposte a studi per via arteriosa e per via venosa e ha posto l'accento sulle diverse definizioni di nefropatia da mezzo di contrasto. Rileva una minore incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto dopo somministrazione di iodixanolo per via arteriosa, adottando come definizione di nefropatia un incremento della creatininemia ≥ 0.5 mg/dL ($p=0.004$). Non sono invece emerse differenze significative dall'analisi degli studi per via arteriosa, adottando come definizione di CI-AKI un incremento della creatininemia $\geq 25\%$, né dall'analisi degli studi per via venosa.

La più recente metanalisi attualmente disponibile (18 studi; 3129 pazienti) (114) ha differenziato anch'essa studi condotti per via arteriosa e per via venosa. L'analisi fa rilevare un'incidenza significativamente inferiore di nefropatia da contrasto dopo somministrazione di iodixanolo per via arteriosa rispetto ai LOCM di confronto ($p=0.01$), in assenza di differenze significative, considerando gli studi per via venosa.

Le metanalisi non ci forniscono quindi dati univoci e, d'altra parte, è probabilmente lo stesso strumento della metanalisi a non essere del tutto adeguato a tal fine. Non vi è dubbio che l'eterogeneità degli studi, delle popolazioni dei pazienti e delle definizioni di nefropatia da mezzo di contrasto utilizzate è un elemento di criticità nell'analisi dei dati. Diversi criteri di esclusione dei singoli studi analizzati nelle varie metanalisi giustificano inoltre in parte i risultati discordanti tra le metanalisi stesse quando si faccia riferimento agli esa-

mi per via arteriosa, mentre vi è convergenza quando si faccia riferimento agli studi per via venosa (peraltro meno numerosi). Lascia perplessi la maggiore nefrotossicità di iohexolo segnalata in alcune delle metanalisi, sia per le sue caratteristiche chimico-fisiche, non molto dissimili da quelle di altri monomeri non ionici, sia per il mancato rilievo di differenze significative in termini di nefrotossicità negli studi comparativi tra monomeri non ionici. Per acquisire ulteriori dati sulla diversa nefrotossicità dei mezzi di contrasto, sarebbe estremamente opportuna oggi una valutazione che prenda in considerazione definizioni di nefropatia da mezzo di contrasto più aggiornate quali quella proposta dalla KDIGO nel 2012 (4) e che analizzi popolazioni di pazienti ad alto rischio o indagate con alte dosi di mezzo di contrasto.

Dose del mezzo di contrasto

La nefrotossicità da mezzo di contrasto è un fenomeno dose-dipendente e quindi va evitato, soprattutto nei pazienti a rischio, l'impiego di dosi elevate, se non necessarie. Non esiste una dose sicura e anche piccole dosi possono portare i pazienti ad alto rischio a un deterioramento della funzionalità renale con la necessità di ricorrere alla dialisi. Va quindi sempre utilizzata la dose minima necessaria in grado di risolvere il quesito diagnostico, avendo comunque l'accortezza di non superare determinati limiti suggeriti da recenti studi. Nyman et al. (115) hanno suggerito di non somministrare una dose che superi, in termini di g di iodio, il valore dell'eGFR in mL/min del paziente (per esempio iniettando più di 30 g di iodio in un paziente con eGFR pari a 30 mL/min/1.73 m²); l'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto aumenta considerevolmente se tale limite viene superato. Laskey et al. (116) hanno consigliato invece di mantenere il rapporto tra mL di mezzo di contrasto iniettati ed eGFR sotto il valore di 3.7. Entrambi questi studi si riferiscono peraltro a popolazioni di pazienti sottoposti a procedure interventistiche coronariche e le conclusioni non sono quindi applicabili acriticamente ad altre popolazioni, quali i pazienti sottoposti a TC, ma costituiscono comunque un utile riferimento.

Intervallo temporale tra due procedure

Nella pratica clinica si pone spesso il problema di programmare due procedure consecutive con mezzo di contrasto in pazienti a rischio. Non vi è però alcuna evidenza clinica che dimostri quale debba essere l'intervallo temporale più opportuno. È chiaro che ciò dipende dalle esigenze cliniche *in primis*, ma qualora non ci si trovi di fronte a una condizione di urgenza/emergenza appare ragionevole che tra le due proce-

ture vi sia un intervallo di tempo di almeno due settimane, che dovrebbe consentire al rene il recupero da un possibile danno acuto.

La specificità della TC

La larga maggioranza degli studi clinici sulla nefropatia da mezzo di contrasto riguarda popolazioni di pazienti afferenti alle sale di emodinamica per una valutazione angiografica coronarica eventualmente associata a una procedura di rivascularizzazione: sono popolazioni ben diverse da quelle delle sezioni di TC ove in genere vengono indagati pazienti ambulatoriali. Le indicazioni che derivano dall'esperienza della cardiologia interventistica non si possono ritenere aprioristicamente valide anche per questa realtà operativa. I dati sulla nefropatia da mezzo di contrasto in TC (dopo iniezione endovenosa) sono più limitati e non è, per esempio, possibile una precisa stima del rischio nefrotossico individuale sulla base di modelli validati su ampie popolazioni cardiologiche. Il *Contrast Media Safety Committee* dell'ESUR ha ritenuto che i pazienti sottoposti a TC, con iniezione endovenosa del mezzo di contrasto, vadano considerati a rischio di danno nefrotossico in presenza di un eGFR <45 mL/min/1.73 m², identificando quindi un rischio minore rispetto ai pazienti iniettati per via arteriosa (considerati a rischio con un eGFR <60 mL/min/1.73 m²) (107). Questa differente stima del rischio associato agli esami TC si fonda su alcune evidenze cliniche e sulle dosi usualmente inferiori usate nelle procedure endovenose, sulla minore concentrazione del mezzo di contrasto che raggiunge il rene, sulle diverse caratteristiche dei pazienti (soprattutto minore instabilità emodinamica) e sulla possibilità che nelle procedure intrarteriose l'embolizzazione colesterinica aumenti l'incidenza di nefropatia. A questo proposito, è interessante notare che, in una popolazione non selezionata di 1.826 pazienti sottoposta a procedure interventistiche coronariche, l'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto è risultata del 14.5% e di ricorso alla dialisi dello 0.7% (32), mentre in 1.075 pazienti con eGFR <60 mL/min/1.73 m² sottoposti a TC, l'incidenza di nefropatia è stata decisamente minore, attorno al 5%, e la dialisi non è stata mai necessaria (117). Sempre in pazienti con eGFR <60 mL/min/1.73 m² sottoposti a TC, l'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto è risultata globalmente del 6.5%, ma notevolmente inferiore (<1%) nel sottogruppo con eGFR compresa tra 45 e 59 mL/min/1.73 m² (118). La conferma del rischio minore in questa sottopopolazione di pazienti proviene da uno studio su 520 pazienti sottoposti a TC e classificati in base all'eGFR dove l'incidenza di CI-AKI aumentava con il deterioramento della funzione renale: 0% per un eGFR di 45-59 mL/min/1.73 m², 2.9%

per un eGFR di 30-44 mL/min/1.73 m², 12.1% per un eGFR <30 mL/min/1.73 m² (119). Il minore rischio connesso alla via venosa è stato recentemente messo in discussione (120), ma appare ragionevole ritenere che le dosi inferiori di mezzo di contrasto usate in TC rispetto agli studi angiografici (stimate da Nyman et al. in 25-50 e 40-90 g di iodio, rispettivamente) (115, 120) e lo studio di popolazioni a rischio minore giustifichino una minor incidenza di CI-AKI nei pazienti sottoposti a TC.

L'organizzazione dell'attività nelle sezioni di TC deve confrontarsi con carichi di lavoro crescenti e con la disponibilità di macchine che consentono l'effettuazione dell'esame in tempi sempre minori. La gestione del paziente a rischio per CI-AKI rappresenta in questo contesto un carico operativo non trascurabile che il medico radiologo deve affrontare assieme alla sua équipe. Va anzitutto prevista un'organizzazione dell'attività che permetta che le informazioni cliniche necessarie per identificare un paziente a rischio pervengano al medico radiologo assieme alla richiesta dell'esame TC. Devono quindi essere previsti modelli *ad hoc*, quali il questionario proposto da Morcos et al. (41) da utilizzare sia all'interno delle strutture ospedaliere sia da parte dei medici di medicina generale. È necessaria anche una preliminare azione formativa di concerto con le Autorità Sanitarie.

Il medico radiologo deve quindi valutare l'esistenza di fattori di rischio (purtroppo in un recente survey (121) su 509 radiologi europei dedicati alla TC risultava che il 9% non lo facesse) e deve discutere con un approccio multidisciplinare l'appropriatezza dell'indicazione all'esame e l'eventuale opportunità di sospendere gli eventuali farmaci nefrotossici assunti dal paziente. Dal survey (121) emerge che anche su questo tema le conoscenze dei radiologi dedicati alla TC sono lacunose: il 46% riteneva che i farmaci nefrotossici dovessero comunque essere sospesi prima dell'esame, anche in pazienti senza rischio di CI-AKI. A fronte della percezione diffusa che questi farmaci siano un fattore di rischio rilevante, la loro sospensione avviene sorprendentemente di rado, solo nel 3-5% dei pazienti a rischio (122).

Sotto il profilo operativo, l'impostazione dell'espansione di volume ("idratazione") nei pazienti a rischio crea notevoli problematiche nella *routine* quotidiana delle sezioni di TC. In particolare, non costituisce un problema nei pazienti ospedalizzati, ove sono attuabili protocolli che ne prevedano l'inizio anche 12 ore prima della procedura e il termine a distanza di 12 ore, ma il tutto è difficilmente gestibile nei pazienti ambulatoriali. La proposta di effettuare l'espansione di volume con bicarbonato di sodio tramite un protocollo che prevede l'inizio della somministrazione un'ora prima della procedura e il termine 6 ore dopo (45)

rappresenta un'alternativa, comunque impegnativa, ma indubbiamente più applicabile anche al paziente ambulatoriale. È interessante notare che ancora una volta i comportamenti quotidiani si discostano spesso dalle Linee Guida: nel citato survey (121) emergeva che l'8% dei radiologi dedicati alla TC non faceva ricorso all'"idratazione" nei pazienti a rischio, il 59% la effettuava per via venosa e il 52% per via orale (notoriamente meno efficace). Inoltre, alcuni adottavano protocolli che prevedevano entrambe le vie. In uno studio multicentrico italiano che rilevava la realtà operativa quotidiana, l'espansione di volume non era stata utilizzata nel 70% dei 493 pazienti a rischio sottoposti a TC (123).

Un ulteriore aspetto di cui il medico radiologo deve farsi carico è il controllo della funzionalità renale del paziente a rischio. Tanto più nel paziente ambulatoriale, è necessario si crei un contatto con il medico curante e che si identifichino percorsi organizzativi che permettano una verifica della funzionalità renale di questi pazienti 48-72 ore dopo l'esame.

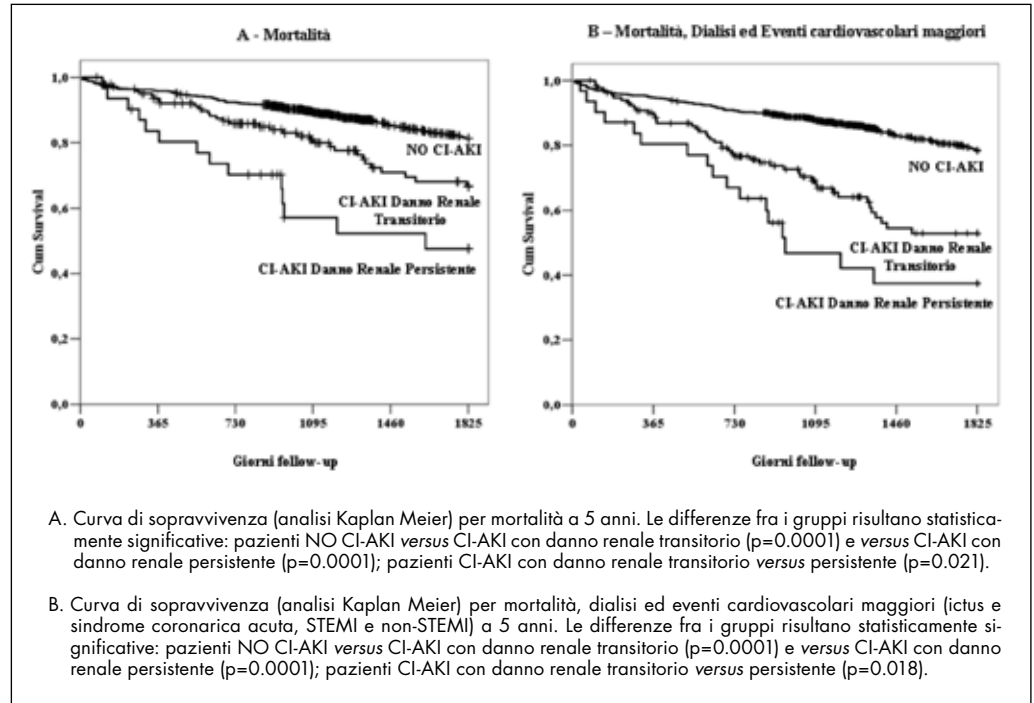
Non vi è quindi dubbio che il livello di conoscenza non ottimale da parte dei medici radiologi in tema di CI-AKI porti all'adozione parziale o non ottimale delle Linee Guida per identificare i pazienti a rischio e adottare le appropriate misure preventive. Per gestire tali questioni si impongono l'attuazione di modelli organizzativi efficienti e la collaborazione diretta con i nefrologi e i medici di medicina generale. La recente revisione delle Linee Guida dell'ESUR (107) ha considerevolmente semplificato i problemi quotidiani, individuando nei pazienti candidati a TC con eGFR <45 mL/min/1.73 m² una popolazione a rischio e proponendo il protocollo di espansione di volume con bicarbonato di sodio. Ciò ha ridotto notevolmente il numero di pazienti in cui mettere in atto misure preventive e ha reso gestibile l'idratazione dei pazienti ambulatoriali.

IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO

L'impiego clinico del mezzo di contrasto

Le procedure di diagnostica e interventistica angiografica coronarica dipendono dall'impiego di mezzo di contrasto iodato per via arteriosa e di conseguenza espongono la popolazione trattata al rischio di CI-AKI (36, 124). Oggi, queste procedure sono utilizzate sempre più frequentemente, coinvolgono una popolazione più anziana con molteplici fattori di rischio cardio-renali e comorbidità e prevedono una frequente ripetizione degli esami per singolo paziente e, in alcune procedure di angioplastica, la somministrazione di volumi di mezzo di contrasto ancora considerevoli

Fig. 4 - Curve di sopravvivenza a 5 anni (A: mortalità; B: mortalità, dialisi ed eventi cardiovascolari maggiori) nei 3 gruppi: pazienti che non sviluppano CI-AKI e pazienti con CI-AKI con danno renale transitorio o persistente.



nonostante la crescente attenzione al rischio associato e ai progressi tecnologici introdotti (come *flat panel* radiologici ad alta risoluzione e iniettori automatici (125), che consentono di ridurre la quantità somministrata del mezzo di contrasto). Il deterioramento acuto della funzione renale che si osserva in questi pazienti si associa a una prognosi peggiore a breve termine (20, 126) e, inoltre, a un considerevole incremento dei costi per la gestione clinica e per la prolungata durata dei ricoveri (40).

Ciò detto, si rileva la necessità di una definizione più precisa di CI-AKI (127, 128), che tenga conto non solo dell'impatto prognostico a breve termine ma anche a lungo termine (129). Il proliferare di lavori scientifici e di messe a punto che adottano definizioni differenti non contribuisce a fare chiarezza. Delle decine di definizioni di CI-AKI quasi tutte considerano come parametro di riferimento l'incremento della creatinina, ma risultano molto variabili l'entità dell'incremento (da relativamente modesto a severo; espresso come variazione assoluta o percentuale) e il momento della determinazione rispetto al momento di effettuazione dell'esame. A ciò si aggiungono l'inclusione di differenti *outcome* e l'esclusione, incostante, delle altre cause di danno renale. Pertanto, l'assenza di una definizione precisa e condivisa rende difficile l'interpretazione, la definizione del rischio clinico a breve e a lungo termine e il confronto fra casistiche diverse.

A titolo esemplificativo, abbiamo considerato l'esperienza della Divisione di Cardiologia di Prato. No-

nonostante il timore di una frequenza elevata di danno renale, l'esperienza decennale accumulata da questa struttura è confortante, con un'incidenza bassa di CI-AKI, nel caso specifico definito come un incremento assoluto della creatinemia ≥ 0.5 mg/dL a 72 ore dalla procedura. In una popolazione cardiologica *all comers* sottoposta a coronarografia e/o ad angioplastica, è stata osservata un'incidenza media di CI-AKI inferiore all'8%, con un'incidenza del 2-3% nei pazienti a basso rischio e del 12-15% nei pazienti a elevato rischio (identificati da un eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m²). Le ragioni di questo scostamento rispetto alle più pessimistiche previsioni si possono identificare sia nell'iniziale sovrastima del rischio reale, sia nell'attenta valutazione dell'appropriatezza dell'esame, sia nella messa in atto di un modello di prevenzione. Quest'ultimo ha coinvolto anche il personale infermieristico e ha comportato la stratificazione del rischio pre-procedurale, l'attuazione di misure di prevenzione codificate e l'ottimizzazione della dose individuale di mezzo di contrasto (130).

In questa esperienza, si è scelto esclusivamente un IOCM, in considerazione della crescente complessità della casistica trattata (aumento dell'età media, presenza di casi con diabete e con disfunzione renale di base) (108). La quantità del mezzo di contrasto iniettata si è ridotta nel tempo, ma si è mantenuta una notevole variabilità: ormai si può ottenere una coronarografia con 20-25 mL (utilizzando per una singola proiezione 3-5 mL), mentre alcune procedure

interventistiche, complesse o complicate, richiedono ancora volumi di 300-400 mL. Inoltre, il passaggio dall'iniezione manuale a quella automatica ha diminuito significativamente le quantità di mezzo di contrasto (in questa casistica di circa il 30% della dose media somministrata), sia per le procedure diagnostiche sia per quelle interventistiche, il che si è associato a una riduzione significativa (meno 2.2%) dell'incidenza di CI-AKI (131). La presenza di vari fattori di rischio (riduzione dell'eGFR o livelli di creatinemia >2 mg/dL) ha costituito comunque un richiamo a valutare con cautela l'appropriatezza delle varie procedure (107).

Effetti biologici a distanza del mezzo di contrasto

Consolidato il dato del peggioramento della prognosi della fase ospedaliera nei pazienti che sviluppano CI-AKI, l'attenzione si sta spostando sulle conseguenze a medio-lungo termine di questo danno, sia in termini di evoluzione verso un ulteriore peggioramento della funzione renale, legata agli effetti sommatori di più procedure angiografiche ripetute nel tempo o all'associazione di eventi acuti nefrologici che incrementano il danno, sia in termini di maggiore incidenza di eventi clinici negativi che influenzano la prognosi (132, 133).

In uno studio retrospettivo di coorte effettuato nella provincia di Alberta in Canada, che ha arruolato oltre 14.000 pazienti sottoposti ad angiografia, è stata valutata l'associazione di CI-AKI con il successivo declino della funzione renale nel tempo (133) e con l'insorgenza di eventi cardiovascolari e renali nel lungo periodo (132). Dal confronto con i pazienti che non hanno presentato CI-AKI, il rischio di un peggioramento significativo della funzione renale a 3 mesi dall'angiografia è risultato maggiore di 4 volte per i soggetti con CI-AKI di grado lieve e di 17 volte per i soggetti con CI-AKI di grado moderato o severo (incremento della creatinemia $\geq 100\%$ entro 7 giorni dalla procedura angiografica) (133). Anche il rischio di morte, dialisi e re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco o insufficienza renale aumentava, nel corso di un follow-up di 3 anni, nei pazienti che hanno presentato CI-AKI dopo l'angiografia rispetto a quelli che non hanno presentato danno renale (132).

Una recente analisi sulla casistica di Prato (134) relativa a 1.490 pazienti sottoposti a coronarografia e/o angioplastica coronarica con disfunzione renale da moderata a severa (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) ha permesso una serie di valutazioni. Nei pazienti che hanno sviluppato CI-AKI (definita come incremento assoluto della creatinemia ≥ 0.5 mg/dL a 72 ore dalla somministrazione di mezzo di contrasto) si è concentrata l'attenzione sul valore prognostico a lungo termine (5 anni) della creatinemia misurata a distanza di 3 mesi dalla procedura, in modo da distinguere il

danno renale transitorio (ripristino della funzione renale di base o minimo decremento) da quello persistente (riduzione eGFR $\geq 25\%$ rispetto al basale). L'incidenza di CI-AKI è risultata del 12.1% e quella del danno renale persistente a 3 mesi del 18.6%. Dal punto di vista prognostico (Fig. 4), la presenza di un danno renale persistente si associava a una significativa maggiore incidenza di eventi (a 5 anni: mortalità 45.2%; mortalità, dialisi ed eventi cardiovascolari maggiori 58.1%) rispetto sia ai pazienti senza CI-AKI (mortalità 13.4%; mortalità, dialisi ed eventi cardiovascolari maggiori 18.1%) sia a quelli con danno renale minimo o transitorio (mortalità 24.1%; mortalità, dialisi ed eventi cardiovascolari maggiori 33.8%).

Quindi, il paziente che sviluppa CI-AKI (sia essa transitoria o persistente) è comunque a maggior rischio generale ed è complessivamente più fragile, per effetto sia della depressione della funzione cardiorenale, sia della maggiore incidenza di comorbidità e di fattori di rischio cardiovascolare e renale. Il dato più interessante che emerge dall'analisi prognostica a lungo termine evidenzia che CI-AKI risulta un *marker* prognostico negativo a distanza, già nei pazienti con danno renale di tipo transitorio. In aggiunta, i pazienti che sviluppano CI-AKI e successivamente un danno renale persistente hanno un peggioramento più marcato della funzione renale e della prognosi.

Recenti modelli di prevenzione di CI-AKI in cardiologia

Nel paziente stabile o in cui sia programmabile con alcune ore di anticipo l'esecuzione di una coronarografia e/o di un'angioplastica coronarica, c'è consenso sull'efficacia dell'espansione del volume intravascolare, ottenibile idratando preventivamente i pazienti con soluzione fisiologica o sodio bicarbonato (che avrebbe il vantaggio di un effetto anti-ossidante e alcalinizzante le urine). La superiorità del sodio bicarbonato nei confronti della soluzione fisiologica è ancora oggetto di dibattito (43, 112, 135, 136). Peraltro, a parità di efficacia, il protocollo di somministrazione del sodio bicarbonato prevede una fase di carico di un'ora soltanto, seguita da un'infusione per 6-12 ore (sodio bicarbonato, 154 mEq/L a 3 mL/kg per la prima ora, seguito dall'infusione di 1 mL/kg/ora), ed è quindi praticabile anche nelle situazioni di urgenza come l'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria, in cui vi è un rischio elevato di sviluppo di CI-AKI. È stato recentemente pubblicato uno studio randomizzato su 450 pazienti trattati con angioplastica primaria e sottoposti a diversi protocolli di idratazione (137). Nel sottogruppo dipartimento di emergenza, si è osservata un'incidenza di CI-AKI del 12.0%, significativamente minore rispetto ai pazienti non idratati (27.3%) e ai

pazienti idratati con soluzione fisiologica dopo la procedura (22.7%).

Sempre nell'ottica di un'ottimizzazione dello stato di idratazione dei pazienti con rischio elevato di CI-AKI, è stato recentemente proposto un nuovo modello di idratazione forzata per pazienti con funzione renale particolarmente ridotta (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) o con profilo di rischio elevato (*Nephropathy Risk Score* ≥11) (138), utilizzando un apparecchio (*RenalGuard System*®, PLC Inc. USA) che reinfonde automaticamente una quantità di fluido pari alla quantità di urina prodotta dal paziente. In questo modo è possibile forzare farmacologicamente la diuresi (furosemide 0.25-0.5 mg/kg in 250 mL di soluzione salina per ottenere una diuresi oraria >300 mL/ora per almeno 4 ore) e contemporaneamente reintegrare la volemia, prevenendo sia l'ipovolemia indotta dal diuretico sia l'ipervolemia da idratazione forzata. I primi studi randomizzati (139, 140) su un numero limitato di pazienti hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di CI-AKI, senza un eccesso di complicanze. Chiaramente, sono necessari studi di maggiori dimensioni per definire il ruolo nella pratica clinica e l'efficacia di questo modello per la prevenzione di CI-AKI.

Altri modelli prevedono l'utilizzo di tecnologie quali la bioimpedenza (*CardioEFG*®, *EFG Ireland*), per stabilire i livelli ottimali di idratazione e i *target* da mantenere o raggiungere in misurazioni successive.

CONCLUSIONI

In conclusione, possiamo dire che la nefropatia da mezzo di contrasto, come conosciuta nel passato, ha lasciato il posto oggi a un'entità ben definita chiamata CI-AKI. I nuovi schemi classificativi e la concordanza sulla definizione delle diverse classi di severità della sindrome consentono oggi di condurre studi prospettici che risulteranno comparabili in termini di popolazioni, fattori di rischio ed esiti primari.

Non vi è dubbio che le nuove conoscenze e i progressi relativi ai nuovi mezzi di contrasto rappresentino un importante passo avanti nella gestione delle procedure diagnostiche nei pazienti a rischio. La presenza di Linee Guida concordi sull'impiego di strategie di prevenzione comprendenti anche l'uso di IOCM nei pazienti a rischio dimostra come le evidenze raggiunte dai diversi studi prospettici e osservazionali siano consistenti e robuste.

Risulta infine evidente che questo è un settore decisamente multidisciplinare, in cui le competenze dei diversi specialisti coinvolti nei percorsi diagnostici e terapeutici devono fondersi per ottenere un miglioramento dei risultati clinici.

TEST DI VERIFICA

1) Quali sono i parametri funzionali che, pur con limiti di riferimento variabili, fanno costantemente parte dei criteri diagnostici di danno renale acuto?

- a) Creatininemia e diuresi
- b) Creatininemia ed ematocrito
- c) Uricemia e diuresi
- d) Creatinuria e diuresi.

2) Quale tra i seguenti non rientra tra i criteri delle Linee Guida internazionali KDIGO per la definizione dello stadio 1 di danno renale acuto?

- a) Aumento della creatininemia ≥0.3 mg/dL nelle 48 ore
- b) Aumento della creatininemia ≥50% rispetto al basale nell'arco di 7 giorni
- c) Diuresi <0.5 mL/kg/ora per >6 ore
- d) Aumento della creatininemia ≥0.5 mg/dL nelle 48 ore.

3) Quale tra le seguenti affermazioni sui biomarcatori di danno renale precoce è vera?

- a) NGAL dà un'informazione prevalentemente strutturale sul danno precoce
- b) Cistatina C ha un'emivita lunga e fornisce un'informazione funzionale
- c) Cistatina C e NGAL forniscono informazioni simili di natura strutturale
- d) La positività dei biomarcatori si associa sempre a un aumento della creatininemia.

4) Quali tra le seguenti affermazioni è vera sulla CI-AKI

- a) Aumenta la morbilità e la mortalità a breve termine
- b) Aumenta la morbilità e la mortalità a breve e a lungo termine
- c) Aumenta la morbilità e la mortalità a lungo termine
- d) Aumenta la morbilità a breve e a lungo termine.

5) Quale tra i seguenti non è utilizzato per la prevenzione di CI-AKI?

- a) Soluzione salina
- b) Sodio bicarbonato
- c) N-acetilcisteina
- d) Soluzione glucosata.

6) Quale tra le seguenti non rientra tra le caratteristiche fisico-chimiche prese in considerazione per la classificazione dei mezzi di contrasto?

- a) Ionicità
- b) Concentrazione
- c) Osmolarità
- d) Viscosità.

7) I mezzi di contrasto iso-osmolari (IOCM) sono, dal punto di vista della struttura chimica:

- a) Monomeri ionici
- b) Monomeri non ionici
- c) Dimeri ionici
- d) Dimeri non ionici.

8) Quale tra le seguenti affermazioni è falsa, relativamente ai mezzi di contrasto?

- a) Sono iniettati a dosi elevate
- b) Sono spesso iniettati rapidamente
- c) Sono iniettati quasi sempre a concentrazioni elevate
- d) Determinano costantemente effetti farmacologici.

9) Le evidenze della letteratura e le più recenti Linee Guida individuano un maggior profilo di sicurezza, specie nei pazienti a rischio con:

- a) IOCM
- b) LOCM
- c) IOCM e LOCM, indifferentemente
- d) IOCM associati a misure di nefroprotezione.

e sarebbe fondamentale valutare l'importanza delle varie misure preventive utilizzando criteri diagnostici comuni di CI-AKI. Dalla classica e spesso multiforme definizione di IRA (Insufficienza Renale Acuta o ARF, Acute Renal Failure) si è passati all'uso corrente del termine AKI (Acute Kidney Injury o Danno Renale Acuto). Nuovi criteri diagnostici per l'AKI sono emersi dall'Acute Dialysis Quality Initiative (RIFLE), dall'Acute Kidney Injury Network (AKIN) e dal Gruppo per le Linee Guida KDIGO. Recentemente, si è inoltre proposto di tenere in considerazione per la diagnosi di AKI anche i biomarcatori moderni come NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) o cistatina C. Questo richiede una rivalutazione dell'epidemiologia della CI-AKI. In questo lavoro collaborativo sono riportati i contributi del farmacologo clinico, del cardiologo, del radiologo e del nefrologo, nell'ottica di un approccio multidisciplinare alla sindrome. Inoltre, vengono riferiti i dati epidemiologici relativi all'utilizzo routinario di iodixanolo nell'imaging cardiologico, valutati sulla base dei recenti criteri RIFLE/AKIN per la diagnosi di AKI.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Il gruppo di studio è stato costituito grazie a un grant indipendente di GE Italia.

I dati clinici riportati sono stati ottenuti in studi in cui è stata ottenuta l'approvazione dei Comitati Etici delle sedi coinvolte ed è sempre stato acquisito il consenso informato da parte degli individui reclutati per gli studi in questione.

RIASSUNTO

La nefropatia da mezzo di contrasto (CIN, Contrast-Induced Nephropathy) ha subito negli anni una discreta evoluzione, in termini sia epidemiologici sia di criteri diagnostici. Oggi definita CI-AKI (Contrast-Induced Acute Kidney Injury) ha un'importanza notevole in varie discipline e risulta quindi essenziale uno sforzo multidisciplinare e condiviso per la prevenzione, la diagnosi precoce e la protezione del rene. I progressi ottenuti con i mezzi di contrasto iso-osmolari non ionici (IOCM) suggeriscono la possibilità di ridurre la nefrotossicità. Tali risultati tuttavia non sono sempre univoci

BIBLIOGRAFIA

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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: R204-12.
2. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int 2008; 73: 538-46.
3. 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: R31.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int 2012; Suppl. 2. (Section 4: Contrast-induced AKI: 69-88). <http://www.nature.com/kisup/journal/v2/n1/index.html>
5. Ronco C, Cruz DN, Noland BW. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin curve and neutrophil gelatinase-associated lipocalin extended-range assay: a new biomarker approach in the early diagnosis of acute kidney injury and cardio-renal syndrome. Semin Nephrol 2012; 32: 121-8.
6. 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.
7. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cysatin

- C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
8. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
 9. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 2004; 61: 98-102.
 10. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008; 72: 1499-505.
 11. Morcos SK. Contrast medium-induced nephrotoxicity. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of Contrast Media*, Oxford: Isis Medical Media, 1999; 135-48.
 12. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799-806.
 13. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-82.
 14. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 251-60.
 15. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 83: 1673-89.
 16. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-71.
 17. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461-71.
 18. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
 19. Murakami B, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K. Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography: clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1998; 39: 368-71.
 20. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
 21. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 1027-33.
 22. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
 23. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial – the ioexol comparative study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
 24. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-9.
 25. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controller trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
 26. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.
 27. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 5: 259-65.
 28. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178: 2277-83.
 29. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
 30. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 121: 2117-22.
 31. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
 32. McCullough PA, Brown JR. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
 33. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existing chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
 34. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 18-22.
 35. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 338-43.
 36. McCullough PA. Contrast-induced acute injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1418-28.
 37. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 27K-36K.
 38. 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.
 39. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2871-7.
 40. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007; 10: 119-34.
 41. Morcos SK, Bellin MF, Thomsen HS, et al. Reducing the risk of iodine-based and MRI contrast media administration: Recommendation for a questionnaire at the time of booking. *Eur J Radiol* 2008; 66: 225-9.
 42. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
 43. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. CIN Consensus Working Panel: Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K-77K.
 44. Nikolsky E, Mehran R. Hydration protocols to reduce the incidence of contrast-induced nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 527-38.
 45. 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.
 46. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 617-27.
 47. 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.
 48. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122: 874: e9-15.
 49. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-

- analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151: 140-5.
50. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284-94.
 51. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (12): 2114-8.
 52. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-11.
 53. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-42.
 54. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2747-53.
 55. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 344-51.
 56. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 859-61.
 57. Gomes AS, Baker JD, Martin-Paredero V, et al. Acute renal dysfunction after major arteriography. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 1249-53.
 58. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29-34.
 59. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570-4.
 60. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
 61. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study: Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
 62. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal Replacement Therapies for Prevention of Radiocontrast-induced Nephropathy: A Systematic Review. *Am J Med* 2012; 125: 66-78.e3.
 63. Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 515-24.
 64. Song K, Jiang S, Shi Y, Shen H, Shi X, Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2010; 32: 497-504.
 65. Cruz DN, Perazella MA. Corrigendum regarding the article by Song et al. entitled 'Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials'. *Am J Nephrol* 2011; 34: 173-4.
 66. Solomon R, Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int Suppl* 2006; 100: S51-3.
 67. Amersham Health, 2002. Annual Report.
 68. Stacul F. Current iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 690-7.
 69. Wallingford WH. The development of organic iodine compounds as X-ray contrast media. *J Am Pharmaceut Ass* 1953; 42: 721-8.
 70. Larsen A, Moore C, Sprague J, Cloke B, Moss J, Hoppe JO. Iodinated 3,5-diaminobenzoic acid derivatives. *J Am Chem Soc* 1956; 78: 3210-6.
 71. Tilly G, Hardouin MJC, Lautrou J. Laboratoires Andre Guerbet, X-ray contrast media. US patent 4014986, 1977.
 72. Felder E, Pitre D. Easily water soluble X-ray contrast agent. Swiss patent 16588, 1974.
 73. Nordal V, Holtermann H. Triiodoisophthalic acid amides. GB:1548594, 1976-06-11.
 74. Speck U, Blaszkiewicz P, Seidelmann D, Klieger E. Diamides of triiodo-isophthalic acids, their preparation and x-ray contrast agents containing them. Schering Sep 17 1980: EP0015867.
 75. Felder E, Pitre D. Derivatives of 2,4,6-triiodo-isophthalic acid, processes for their synthesis and x-ray contrasting materials containing these. EP 0026281, US 4352788, 1979.
 76. Sovak M, Ranganathan R, Speck U. Nonionic dimer: development and initial testing of an intrathecal contrast agent. *Radiology* 1982; 142: 115-8.
 77. Dawson P, Howell M. The non-ionic dimers: a new class of contrast agents. *Br J Radiol* 1986; 59: 987-91.
 78. Bourin M, Jolliet P, Ballereau F. An overview of the clinical pharmacokinetics of X-ray contrast media. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 180-93.
 79. Jakobsen JA. Contrast medium extravasation injury. *Contrast media medical. Radiology* 2006; Section III: 99-103.]
 80. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kraumann B, Uder M. 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.
 81. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-13.
 82. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Schönbein H, Schröder S, Simon R. Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro morphology. *Acta Radiol Suppl* 1987; 370: 79-83.
 83. Mrowietz C, Hiebl B, Franke RP, Park JW, Jung F. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 281-6.
 84. Marcos SK, Dawson P, Pearson JD, et al. The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review. *Eur J Radiol* 1998; 29: 31-46.
 85. Levin DC, Gardiner GA. Coronary arteriography. In: Braunwald E, ed. *Heart disease*, Philadelphia; WB Saunders, 1992: 238-9.
 86. Chai CM, Karlsson JO, Almén T. Incidence of ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs: comparison of a solution of the nonionic dimer iodixanol with solutions of five different nonionic monomers. *Acta Radiol* 2008; 49: 150-6.
 87. Wang YX, Emery CJ, Laude E, Marcos SK. Effects of radiographic contrast media on the tension of isolated small pulmonary arteries. *Br J Radiol* 1997; 70: 1229-38.
 88. Jones CI, Goodall AH. Differential effects of the iodinated contrast agents loxaglate, Iohexol and Iodixanol on thrombus formation and fibrinolysis. *Thromb Res* 2003; 112: 65-71.
 89. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14-22.
 90. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl. 5): S28-33.
 91. Wong GTC, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Brit J Anaesth* 2007; 99: 474-83.
 92. Ribeiro L, de Assunção SF, Kurihara RS, Schor N, Mieko E,

- Higa S. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004; 65: 589-96.
93. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252: F246-55.
 94. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 911-8.
 95. Jost G, Lengsfeld P, Lenhard DC, Pietsch H, Hütter J, Sieber MA. Viscosity of iodinated contrast agents during renal excretion. *Eur J Radiol* 2011; 80: 373-7.
 96. Jost G, Pietsch H, Sommer J, et al. Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *Invest Radiol* 2009; 44: 114-23.
 97. Netti GS, Prattichizzo C, Montemurro E, Grandaliano G, Ranieri E, Gesualdo L. In: Renal injury after low-or iso-osmolari contrast agent exposure – an in vitro study. 52^o Congresso SIN, Genova 2011, web poster 2001.
 98. Nguyen SA, Surany P, Ravenel JG, et al. Iso-osmolality vs. Low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effects on kidney function. *Radiology* 2008; 248: 97-105.
 99. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. *J Nephrol* 2010; 63: 658-66.
 100. Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219. <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm>
 101. Decreto Legislativo 26 Maggio 2000, n. 187. <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/testi/00187dl.htm>
 102. Silvay-Mandeu OM, Meissner C, Wenzel-Hora Bl. Clinical safety assessment of iotrolan 280 in European clinical trials. *Eur Radiol* 1995; 5 (Suppl. 2): 85-8.
 103. McCullough PA, Capasso P. Patient discomfort associated with the use of intra-arterial iodinated contrast media: a meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *BMC Med Imaging* 2011; 11: 12.
 104. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
 105. Gomi T, Nagamoto M, Hasegawa M, et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur Radiol* 2010; 20: 1631-5.
 106. Bellin MF, Stacul F, Webb JA, et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol* 2011; 21: 2305-10.
 107. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: update ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21: 2527-41.
 108. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
 109. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-9.
 110. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68-86.
 111. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 645-54.
 112. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rihal CS. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy. Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 351-8.
 113. McCullough PA, Brown JR. Effects of intra-arterial and intravenous iso-osmolar contrast medium (iodixanol) on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 220-34.
 114. Dong M, Jiao Z, Liu T, Guo F, Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol* 2012; DOI: 10.5301/jn.5000067.
 115. Nyman U, Biörk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008; 49: 658-67.
 116. 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.
 117. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 789-800.
 118. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1274-81.
 119. 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.
 120. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, Aspelin P. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol* 2012 (Epub ahead of print).
 121. Fishman EK, Reddan D. What are radiologists doing to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) compared with measures supported by current evidence? A survey of European radiologists on CIN associated with computed tomography. *Acta Radiol* 2008; 49: 310-20.
 122. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 426-31.
 123. Lencioni R, Fattori R, Morana G, Stacul F. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography. *Acta Radiol* 2010; 51: 741-50.
 124. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation* 2010; 122: 2451-5.
 125. Anne G, Gruberg L, Huber A, et al. Traditional versus automated injection contrast system in diagnostic and percutaneous coronary interventional procedures: comparison of the contrast volume delivered. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 360-2.
 126. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113-9.
 127. Toprak, O. What is the best definition of contrast-induced nephropathy? *Ren Fail* 2007; 29: 387-8.
 128. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1657-62.
 129. 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.
 130. Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective corona-

- ry angiography and intervention. *J Cardiovasc Med* 2010; 1: 444-9.
131. Fedi V, Cappelli A, Carlesi C, Bogani A. Incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto e uso dell'iniettore automatico in sala emodinamica. *Atti XXXI Congresso GISE Genova, 20/22 Ottobre 2011. Premio Gise Nursing.*
132. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011; 123: 409-16.
133. James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* 2010; 78: 803-9.
134. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal dysfunction after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors and prognosis. *Circulation* submitted.
135. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1584-92.
136. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631-8.
137. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 456-62.
138. 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: 1393-9.
139. 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.
140. 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.