

FOCUS ON: LA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto e la gestione del paziente a rischio

Giancarlo Marenzi

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Milano

Key words:

Contrast agents;
Contrast-induced nephropathy;
Hemofiltration;
N-acetylcysteine;
Renal failure;
Renal prevention.

Radiological procedures that utilize intravascular iodinated contrast media are being widely applied for both diagnostic and therapeutic purposes and represent one of the main causes of contrast-induced nephropathy (CIN) and hospital-acquired renal failure. Owing to the lack of any effective treatment, prevention of this iatrogenic disease, which is associated with significant in-hospital and long-term morbidity and mortality and increased costs, is the key strategy. However, prevention of CIN continues to elude clinicians and is a main concern during percutaneous coronary interventions, as patients undergoing these procedures often have multiple comorbidities.

The purpose of this article is to examine the risk factors and clinical course of CIN, as well as the most recent studies dealing with its prevention and potential therapeutic interventions, especially during percutaneous coronary interventions.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (2): 88-96)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 15 settembre 2008; accettato il 19 novembre 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Giancarlo Marenzi

Centro Cardiologico
Monzino, IRCCS
Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Via Parea, 4
20138 Milano

E-mail:
giancarlo.marenzi@
ccfm.it

Negli ultimi anni la nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) è stata riportata con crescente frequenza tra le cause di insufficienza renale acuta. È probabile che nei prossimi anni questo problema clinico assuma ulteriore importanza, in relazione all'estensione delle indicazioni alle procedure contrastografiche ed al numero crescente di pazienti con disfunzione renale. Infatti, oltre al progressivo aumento dell'età media della popolazione, l'incidenza di diabete mellito (la principale causa, insieme all'età, di insufficienza renale cronica) è destinata ad aumentare del 4-5% l'anno e la prevalenza dell'insufficienza renale terminale del 77% nella prossima decade¹.

Definizione

Nonostante non vi sia una definizione di CIN universalmente accettata, abitualmente ci si riferisce ad un aumento assoluto (>0.5 mg/dl), o relativo (>25%), rispetto al dato basale, del valore di creatinemia misurato 48-72h dopo la somministrazione del mezzo di contrasto². Attenendosi a questa definizione, l'incidenza di CIN nella popolazione generale è stata stimata essere <3%, ma può aumentare fino al 40-50%, o più, in pazienti che presentano multipli fattori di rischio. La dimensione di questo fenomeno è tuttavia ancora sottostimata in quanto non sempre la creatinemia viene misurata di routine dopo un esame contrastografico, particolarmente dopo esami eseguiti in regime ambulatoriale.

Fattori di rischio e stratificazione del rischio

Il rischio di sviluppare una CIN è strettamente legato alle caratteristiche del paziente, al contesto clinico in cui viene effettuato l'esame e ad altri fattori modificabili (Tabella 1). In particolare, l'insufficienza renale cronica rappresenta il principale fattore di rischio per la CIN. Più alto è il valore di creatinina di partenza, maggiore è il rischio di CIN³. Tuttavia, va tenuto presente che il valore di creatinina di base non è un indice sufficientemente affidabile per l'identificazione dei pazienti a rischio di CIN. Ciò è dovuto al fatto che il valore di creatinina varia con l'età, il sesso e la massa muscolare. Per poter valutare la funzione renale in modo attendibile, è pertanto utile ricorrere a formule per il calcolo della clearance della creatinina (formula di Cockcroft-Gault) o per la stima del filtrato glomerulare (equazione Modification of Diet in Renal Disease)^{4,5} (Tabella 2). Numerosi studi hanno confermato come valori di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1.73 m² (o di clearance della creatinina <60 ml/min) consentano di identificare soggetti ad alto rischio di CIN. Questo calcolo viene quindi fortemente raccomandato per la valutazione del rischio in soggetti che devono essere sottoposti ad una procedura diagnostica e/o interventistica che prevede la somministrazione di mezzo di contrasto. La presenza di diabete mellito aumenta significativamente il rischio di CIN dei pazienti con insufficienza renale. I pazienti con nefropatia diabetica

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) è la terza causa più frequente di insufficienza renale acuta acquisita in ospedale. Le conseguenze dello sviluppo di CIN includono il prolungamento della degenza, l'aumento dei costi di cura, il potenziale ritardo nell'esecuzione di successive procedure che richiedono la somministrazione di contrasto e, nei casi più gravi, la necessità di trattamento dialitico. Tuttavia, la più rilevante conseguenza dello sviluppo di CIN è la sua stretta associazione con una prognosi sfavorevole. Numerosi studi, infatti, hanno suggerito che la CIN è associata con un aumento della mortalità sia a breve che a lungo termine. Una volta che questa complicanza renale avviene, non esiste un trattamento specifico per la CIN. L'unica possibile terapia è pertanto rappresentata dalla sua prevenzione e numerosi studi hanno valutato varie strategie profilattiche. La maggior parte degli studi concorda sul fatto che l'idratazione debba essere considerata il caposaldo di tutte le strategie di prevenzione. La specifica soluzione da utilizzare, i volumi da infondere e i tempi di somministrazione non sono però ancora ben definiti. In aggiunta all'idratazione, l'acetilcisteina è stata ampiamente valutata come potenziale agente profilattico, per la sua azione di riduzione della formazione di radicali liberi, potenzialmente coinvolti nello sviluppo di CIN. I dati sull'efficacia dell'acetilcisteina sono contrastanti e precedenti metanalisi hanno riscontrato una significativa eterogeneità dell'effetto dell'acetilcisteina tra i vari studi. Tuttavia dati recenti, inclusa una metanalisi in corso di pubblicazione, hanno suggerito che una dose più alta di acetilcisteina di quella originariamente impiegata (600 mg) possa essere più efficace nel prevenire la CIN.

Questioni aperte. La maggior parte degli studi che hanno valutato nuove possibili strategie di profilassi della CIN hanno sempre analizzato l'incidenza della CIN, più frequentemente definita come un aumento della creatinemia dopo esposizione al mezzo di contrasto maggiore del 25% o di 0.5 mg/dl. Tuttavia, se la prevenzione di questo endpoint clinico possa effettivamente portare ad una riduzione della mortalità associata con questa complicanza, rimane ancora un importante quesito senza risposta. I pochi studi che hanno analizzato la mortalità tra gli endpoint clinici non erano stati designati, o dimensionati come campione, in modo da poter valutare l'efficacia del trattamento profilattico su questo particolare aspetto. Il principio che la prevenzione della CIN si può tradurre in una riduzione della mortalità in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, va indagato in modo più approfondito.

Le ipotesi. Nuove strategie preventive, di potenza ed efficacia commisurate al rischio di ciascun paziente di sviluppare CIN, in grado di influenzare favorevolmente i principali endpoint clinici, e la mortalità in particolare, potrebbero essere utili in questo contesto clinico. L'effetto della stessa acetilcisteina sulla mortalità dovrebbe essere valutata su larga scala. A questo riguardo vi sono dati, ottenuti su pazienti con insufficienza renale avanzata, che suggeriscono che l'acetilcisteina possa avere un impatto positivo anche su importanti eventi clinici.

hanno una probabilità 4 volte più alta di avere una CIN rispetto ai soggetti senza diabete o senza insufficienza renale⁶. Non è chiaro, invece, se il rischio di CIN sia aumentato nei pazienti con diabete ma senza insufficienza renale. Altri fattori di rischio sono l'età avanzata, probabilmente in rapporto al declino fisiologico della funzione renale, lo

Tabella 1. Fattori di rischio per la nefropatia da mezzo di contrasto.

Correlati al paziente

Insufficienza renale cronica (stadio ≥III)
Diabete mellito (tipo 1 o 2)
Ipovolemia
Età avanzata
Scompenso cardiaco (o FEVS <40%)
Ipertensione arteriosa
Anemia e sanguinamenti
Ipoalbuminemia (<35 g/l)
Uso di farmaci nefrotossici (FANS, ciclosporina, aminoglicosidi)
Diuretici
ACE-inibitori
Ipotensione o instabilità emodinamica preprocedurale
Procedura urgente (infarto miocardico acuto)
Uso di contropulsatore aortico
Progresso trapianto renale o cardiaco

Non correlati al paziente

Proprietà del contrasto
Contrasto ad alta osmolarità
Contrasto ionico
Contrasto ad alta viscosità
Volume di contrasto
Somministrazione intrarteriosa
Somministrazioni ripetute

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Tabella 2. Formule per la stima della clearance della creatinina e per il calcolo della filtrazione glomerulare.

Formula di Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina (CrCl) derivata dalla creatinina sierica:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso corporeo in kg}}{72 \times \text{creatinemia in mg/dl}}$$

Nelle donne, il valore ottenuto deve essere moltiplicato per 0.85.

Equazione Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) per la stima della filtrazione glomerulare (FG) derivata dalla creatinina sierica:

$$\text{FG (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = (186.3 \times [\text{creatinina sierica}^{-1.154}] \times [\text{età}^{-2.03}])$$

Nelle donne, il valore calcolato deve essere moltiplicato per 0.742. Negli afro-americani, il valore calcolato deve essere moltiplicato per 1.21.

scompenso cardiaco, un ridotto volume arterioso effettivo, come in caso di disidratazione e cirrosi, il volume del mezzo di contrasto, l'anemia e i sanguinamenti postprocedurali ed il concomitante uso di farmaci nefrotossici o che interferiscono con i meccanismi di autoregolazione nefrovascolare [diuretici, aminoglicosidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ecc.]^{6,7}. Tra gli ipoglicemizzanti orali, la metformina può facilitare l'insorgenza di CIN attraverso lo sviluppo di acidosi lattica. In una recente revisione dell'argomento, però, non è stata trovata alcuna evidenza conclusiva che il mezzo di contrasto possa favorire l'acidosi lattica indotta dalla metformina in pazienti con funzione renale normale⁸. Tale complicanza è stata pressoché sempre osservata in quei pazienti con nefropatia diabetica che sviluppano un importante danno renale acuto dopo sommi-

nistrazione di contrasto. Non sembra pertanto giustificato sospendere la metformina il giorno prima dell'esame contrastografico, ma è raccomandabile che il paziente non assuma il farmaco per le 48h successive e lo riprenda solo se non ci sono segni di nefrotossicità acuta.

Molte situazioni cliniche aumentano sensibilmente il rischio di sviluppare una CIN. Lo scenario più frequente nei laboratori di cardiologia interventistica è rappresentato dai pazienti sottoposti in emergenza ad angioplastica primaria o ad una strategia invasiva precoce per sindrome coronarica acuta, e a quelli in shock cardiogeno^{9,10}. Questi pazienti sono ad alto rischio di CIN a causa dell'instabilità emodinamica frequentemente associata, dell'utilizzo di alti volumi di mezzo di contrasto e del fatto che, in queste condizioni, risulta difficile, se non impossibile, un'adeguata preparazione preventiva del paziente. A parte la sfavorevole combinazione rappresentata da diabete mellito ed insufficienza renale, la probabilità di CIN cresce rapidamente all'aumentare del numero dei fattori di rischio presenti^{6,7}. Altre situazioni che aumentano il rischio di CIN sono l'esposizione ripetuta entro pochi giorni al mezzo di contrasto e, nei pazienti nei quali è richiesto un intervento di bypass coronarico in urgenza (eseguito cioè subito dopo l'angiografia coronarica), il danno renale aggiuntivo causato dalla circolazione extracorporea¹¹. Infine, la somministrazione di contrasto ai pazienti trapiantati, sia cardiaci che renali, sembra rappresentare un'ulteriore condizione di rischio¹⁰.

I dati ricavati da studi effettuati su ampie popolazioni hanno consentito l'elaborazione di sistemi a punteggio in grado di predire, nei pazienti da sottoporre a procedure di cardiologia interventistica elettive o in emergenza, il rischio di CIN^{6,7,9,12-14}. L'applicazione di questi score di rischio ha dimostrato che i pazienti con multipli fattori di rischio hanno un'elevata probabilità, se non la certezza, di sviluppare CIN dopo esposizione al mezzo di contrasto. Gli score di rischio sono tuttavia stati valutati solo retrospettivamente e nessuno è stato validato prospetticamente in popolazioni differenti. Pertanto, al momento, non vengono raccomandati per l'uso clinico quotidiano.

Presentazione clinica ed implicazioni prognostiche

Il decorso clinico della CIN è di solito caratterizzato da un aumento della creatininemia, che inizia entro 24h dalla somministrazione di contrasto, tipicamente raggiunge un picco tra il secondo e terzo giorno, per poi tornare al valore basale entro 7-10 giorni². Nonostante la probabilità di un recupero completo della funzione renale sia elevata, un certo grado di compromissione permanente è stato riportato in circa il 30% dei pazienti con CIN; inoltre nel 7% dei pazienti la CIN può progredire verso l'insufficienza renale terminale oppure richiedere una dialisi temporanea^{3,6}.

Numerosi studi hanno documentato che i pazienti con CIN possono avere serie conseguenze cliniche durante la loro degenza ospedaliera, sia extracardiache (formazione di ematomi, pseudoaneurismi, ictus, coma, sindrome da distress respiratorio, embolia polmonare, emorragie gastrointestinali, ecc.), che cardiache: hanno una probabilità 6 volte più alta di avere un infarto miocardico e 11 volte

più alta di avere ristrenosi coronarica dopo una procedura di cardiologia interventistica e più frequentemente richiedono un intervento di bypass^{13,14}. È inoltre riconosciuto che il rischio di morte è significativamente aumentato nei pazienti che sviluppano CIN. La mortalità ospedaliera riportata può essere anche superiore al 30%, incidenza da confrontare con il 7% dei pazienti ai quali viene somministrato il mezzo di contrasto ma non sviluppano CIN^{6,13,15}. Anche dopo aggiustamento per le varie comorbidità, il rischio di morte dei pazienti con CIN è 5.5 volte più alto¹⁵. Questo aumentato rischio sembra persistere nel tempo; infatti, Rihal et al.¹⁵, in un'analisi retrospettiva su oltre 7500 pazienti sottoposti a procedure di cardiologia interventistica, hanno riportato una mortalità ospedaliera del 22%, del 12% ad 1 anno di distanza e di circa il 45% a 5 anni, confrontata rispettivamente con l'1.4%, il 3.7% ed il 14.5% dei pazienti che non hanno sviluppato CIN.

I pazienti con CIN che richiedono un trattamento dialitico sono pochi (<1%); tuttavia hanno un decorso clinico più complicato rispetto ai pazienti che non lo richiedono, caratterizzato da un significativo aumento dell'incidenza di infarto miocardico non Q (46 vs 15%), di edema polmonare (65 vs 3%) e di sanguinamento gastrointestinale (16 vs 1%). Di conseguenza le loro degenze in ospedale e, spesso, in terapia intensiva risultano significativamente più lunghe (rispettivamente di 5 e 15 volte)¹⁵⁻¹⁷.

I pazienti con infarto miocardico acuto trattati con angioplastica primaria rappresentano un gruppo di pazienti a rischio di CIN particolarmente elevato e, quando sviluppano questa complicanza, presentano un maggior numero di eventi avversi, quali edema polmonare acuto, insufficienza respiratoria e shock cardiogeno ed una più alta mortalità rispetto ai pazienti senza CIN (31 vs 0.6%)⁹. Infine, scenari clinici ancora poco studiati sotto questo profilo, ma sicuramente caratterizzati da un alto rischio di CIN sono rappresentati dai nuovi interventi di posizionamento di endoprotesi aortica e di sostituzione valvolare aortica per via percutanea, procedure in cui vengono utilizzati elevati volumi di contrasto in pazienti che spesso presentano importanti comorbidità.

Prevenzione farmacologica della nefropatia da mezzo di contrasto

Data la rilevanza clinica della CIN e l'inefficacia della sua terapia, comunque tardiva (la non disponibilità di marcatori di danno renale più precoci della creatininemia non consente un intervento tempestivo), l'unica possibile strategia terapeutica rimane la sua prevenzione.

Numerose strategie farmacologiche sono state valutate nel tentativo di ridurre il rischio di CIN nei pazienti con insufficienza renale cronica (Tabella 3), soprattutto sulla base della loro potenziale capacità di contrastare la vasoconstrizione e lo stress ossidativo indotto dall'ipossia, i due presunti principali meccanismi responsabili del danno renale¹⁸. A parte l'idratazione e l'impiego di agenti antiossidanti, però, ben poche di queste terapie hanno mostrato un chiaro e consistente beneficio. Ad oggi, sono stati pubblicati quasi 50 studi randomizzati che hanno valutato diverse strategie preventive della CIN; nella maggior parte di essi, però, sono stati inclusi pochi pazienti e non sono stati

Tabella 3. Strategie farmacologiche valutate per la riduzione del rischio di nefropatia da mezzo di contrasto.

| | |
|--|--|
| Risultati positivi (strategie potenzialmente efficaci) | |
| Idratazione (soluzione fisiologica, bicarbonato di sodio) | |
| Teofillina/aminofillina | |
| N-acetilcisteina | |
| Acido ascorbico | |
| Statine | |
| Prostaglandina E ₁ | |
| Trimetazidina | |
| Captopril | |
| Risultati neutri (nessun effetto consistente) | |
| Fenoldopam | |
| Dopamina | |
| Calcioantagonisti | |
| Amlodipina | |
| Felodipina | |
| Nifedipina | |
| Nitrendipina | |
| Peptide natriuretico atriale | |
| L-arginina | |
| Risultati negativi (farmaci potenzialmente favorevoli al danno renale) | |
| Furosemide | |
| Mannitolo | |
| Antagonisti recettoriali dell'endotelina | |

raggiunti risultati conclusivi sulla superiorità della strategia adottata in alternativa al placebo. Da questi studi si possono trarre alcuni messaggi importanti: 1) i diuretici dell'ansa ed il mannitolo possono effettivamente peggiorare la CIN se la diuresi stimolata farmacologicamente non viene rimpiazzata da un adeguato volume di liquidi; 2) né la dopamina a basso dosaggio (renale) né il fenoldopam garantiscono una protezione renale, verosimilmente perché le forze di vasodilatazione attraverso la via dei recettori dopaminergici di tipo 1 controbilanciano gli effetti vasoconstrictori sui recettori dopaminergici tipo 2 e su quelli alfa- e beta-adrenergici; 3) gli agenti nefrotossici, inclusi i FANS, gli aminoglicosidi e la ciclosporina non dovrebbero essere somministrati nel periodo periprocedurale.

L'idratazione rappresenta l'elemento cardine della prevenzione della CIN, nonostante nessuno studio randomizzato abbia mai confrontato una strategia basata sull'idratazione con una senza. Molti studi invece si sono concen-

trati sul tipo di liquido e sul suo volume, sulla durata della sua infusione e sulla via migliore di somministrazione per prevenire la CIN. Tuttavia, gran parte di questi aspetti rimangono ancora oggi poco definiti. Trivedi et al.¹⁹ hanno dimostrato la superiorità dell'infusione per via endovenosa rispetto all'idratazione per via orale. La somministrazione di soluzione salina fisiologica (isotonica, 0.9%), sembra conferire una miglior protezione, almeno nei pazienti a basso rischio e con normale funzione renale, di quella ipotonica (0.45%), probabilmente per la sua maggior capacità di espandere il volume intravascolare²⁰. È inoltre possibile che la somministrazione di bicarbonato di sodio o di destrosio (5%) possa conferire una più efficace protezione renale nei confronti del mezzo di contrasto^{21,22}. Il bicarbonato di sodio è stato proposto come agente protettivo renale in virtù della sua capacità di alcalinizzare il pH urinario e, di conseguenza, di ridurre la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. Dopo l'iniziale entusiasmo suscitato dallo studio di Merten et al.²¹, i dati sull'impiego del bicarbonato di sodio emersi da successivi studi randomizzati sono risultati contrastanti (Tabella 4) ed il potenziale beneficio offerto da questa strategia nella prevenzione della CIN resta ancora da definire in modo convincente²³⁻²⁶. Valutando complessivamente gli studi fin qui pubblicati, affiora la sensazione che la somministrazione di bicarbonato di sodio possa essere maggiormente efficace nelle procedure coronariche d'urgenza^{25,26} rispetto a quelle eseguite in elezione. È possibile che il suo effetto protettivo renale possa esprimersi anche attraverso altri meccanismi, quali la correzione dell'acidosi metabolica e/o dell'ipovolemia circolatoria, condizioni che più facilmente si associano agli eventi cardiaci acuti e che possono contribuire, in aggiunta agli effetti tossici del contrasto, all'insulto renale.

In sintesi, nonostante stia chiaramente emergendo il concetto che l'espansione del volume circolante sia un elemento critico nella prevenzione della CIN, l'impatto prognostico dell'idratazione è ancora controverso e attualmente non abbiamo informazioni conclusive su questa strategia nella prevenzione delle complicanze cliniche e della mortalità associate alla CIN nei pazienti ad alto rischio. Non disponiamo inoltre di dati controllati che definiscano il periodo di idratazione, il volume da somministrare e la velocità di infusione più efficaci.

Tra gli agenti antiossidanti, la N-acetilcisteina (NAC) rappresenta il farmaco di gran lunga più studiato. La NAC

Tabella 4. Studi randomizzati che hanno valutato l'uso del bicarbonato di sodio per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto.

| Studio | N. pazienti | Procedura | Funzione renale (ml/min/1.73 m ²) | Protocollo di idratazione | Incidenza CIN (%) | p |
|------------------------------------|-------------|-----------------------|---|---------------------------|-------------------|--------|
| Merten et al. ²¹ | 119 | Cardiaca e periferica | 45 | Fisiol. | 13.7 | 0.02 |
| | | | 41 | Bicarb. | 1.7 | |
| Maioli et al. ²³ | 502 | Cardiaca in elezione | 42 | Fisiol.+NAC | 11.5 | NS |
| | | | 43 | Bicarb.+NAC | 10 | |
| Briguori et al. ²⁴ | 219 | Cardiaca e periferica | 32 | Fisiol. | 9.9 | 0.02 |
| | | | 35 | Bicarb. | 1.9 | |
| Recio-Mayoral et al. ²⁵ | 111 | Cardiaca in emergenza | 75 | Fisiol.+NAC | 21.8 | <0.001 |
| | | | 74 | Bicarb.+NAC | 1.8 | |
| Masuda et al. ²⁶ | 59 | Cardiaca in emergenza | 39 | Fisiol. | 35 | 0.01 |
| | | | 40 | Bicarb. | 7 | |

Bicarb. = bicarbonato di sodio; CIN = nefropatia da mezzo di contrasto; Fisiol. = soluzione fisiologica (0.9%); NAC = N-acetilcisteina.

possiede effetti favorevoli sull'emodinamica renale e sulla disfunzione endoteliale; è inoltre in grado di antagonizzare i radicali liberi dell'ossigeno prevenendo il danno tissutale dovuto allo stress ossidativo, conseguente alla somministrazione del mezzo di contrasto. Tepel et al.²⁷ hanno per primi mostrato che la NAC (sommministrata prima e dopo l'esposizione ad un volume costante di 75 ml di mezzo di contrasto, alla dose di 600 mg 2 volte al giorno per via orale) è in grado di ridurre l'incidenza di CIN nei pazienti con insufficienza renale cronica che vengono sottoposti a tomografia computerizzata (2 vs 21%; p = 0.01). Questo risultato è stato confermato da alcuni, ma non da tutti, successivi studi che hanno valutato l'efficacia della NAC nella prevenzione della CIN, sia in pazienti con insufficienza renale che con funzione renale normale²⁸⁻³¹. Numerose metanalisi sono state pubblicate su questo argomento³²⁻⁴² e, complessivamente, è stata dimostrata una significativa riduzione del rischio relativo di CIN nei pazienti con insufficienza renale trattati con NAC (Tabella 5)^{43,44}. Essendo la letteratura considerata dalle metanalisi estremamente eterogenea, in termini di tipo e volume del mezzo di contrasto utilizzato, definizione di CIN, selezione dei pazienti, tipo di intervento, idratazione associata, dose di NAC (variabile da 1500 a 6000 mg), via di somministrazione (endovenosa o orale) e contesto clinico (procedure elettive o eseguite in emergenza), il beneficio derivante dalla somministrazione di NAC non può essere confermato con certezza in tutti i pazienti con insufficienza renale³⁵. Tuttavia, alcuni recenti studi che hanno utilizzato dosi più alte di NAC, rispetto a quelle inizialmente utilizzate da Tepel et al.²⁷, sembrano suggerire che, nei pazienti con insufficienza renale che vengono sottoposti a procedure di cardiologia in-

terventistica, possa essere necessaria una dose più alta di NAC per poter contrastare gli effetti nefrotossici di quantità di contrasto generalmente più elevate, avvalorando così l'ipotesi di un suo effetto protettivo dose-dipendente⁴⁵⁻⁴⁷. In uno studio di Briguori et al.⁴⁶ sono stati confrontati due differenti dosaggi di NAC (600 vs 1200 mg per via orale 2 volte al giorno, prima e dopo la procedura contrastografica coronarica o periferica) in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. L'incidenza di CIN è risultata più bassa nei pazienti trattati con una dose doppia di NAC (3.5 vs 11%, p = 0.038). In un altro studio, effettuato su pazienti con infarto miocardico acuto trattati con angioplastica primaria, 354 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: 116 pazienti hanno ricevuto dosi standard di NAC (un bolo endovena di 600 mg prima dell'angioplastica primaria e quindi 600 mg *per os* 2 volte al giorno per le 48h successive), 119 pazienti sono stati assegnati ad una dose doppia di NAC (un bolo endovena di 1200 mg e quindi 1200 mg *per os* 2 volte al giorno per le successive 48h) e 119 pazienti a placebo⁴⁷. L'incidenza di CIN (aumento >25% dei valori di creatinina) è stata del 33% nei controlli, del 15% nel gruppo di pazienti trattati con dosi standard di NAC e dell'8% nel gruppo trattato con doppia dose di NAC (p <0.001). I risultati di questi due studi, e di una metanalisi (attualmente in corso di pubblicazione) che ha valutato l'uso di alte dosi di NAC in più di 1600 pazienti ed ha riscontrato una riduzione del 54% dell'incidenza di CIN nei pazienti trattati con alte dosi di NAC, supportano chiaramente l'ipotesi di un effetto protettivo dose-dipendente della NAC.

Un'ulteriore conferma del rilevante ruolo patogenetico dello stress ossidativo nello sviluppo di CIN deriva dai ri-

Tabella 5. Metanalisi di studi sull'uso profilattico della N-acetilcisteina per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto.

| Fonte | Procedura | Tipo di studio | N. trial | N. pazienti | Eterogeneità | Stima complessiva (IC 95%) | Conclusioni autori |
|---------------------------------|-------------------|----------------|----------|-------------|---------------------|----------------------------|------------------------|
| Birck et al. ³² | TAC o angiografia | A | 7 | 805 | Presente (p = 0.02) | RR 0.44 (0.22-0.88) | Effetto positivo |
| Isenbarger et al. ³³ | TAC o angiografia | A | 7 | 805 | Presente (p = 0.01) | OR 0.37 (0.16-0.84) | Effetto positivo |
| Alonso et al. ³⁴ | TAC o angiografia | A | 8 | 885 | Non riportata | RR 0.41 (0.22-0.79) | Effetto positivo |
| Kshirsagar et al. ³⁵ | TAC o angiografia | A, B, D | 16 | 1538 | Presente (p <0.001) | Non riportata | Effetto non conclusivo |
| Pannu et al. ³⁶ | TAC o angiografia | A, B, D | 15 | 1776 | Presente (p = 0.02) | RR 0.65 (0.43-1.00) | Effetto non conclusivo |
| Guru e Fremes ³⁷ | TAC o angiografia | A, C | 11 | 1213 | Presente (p = 0.01) | OR 0.46 (0.32-0.66) | Effetto positivo |
| Bagshaw e Ghali ³⁸ | Angiografia | A | 14 | 1261 | Presente (p = 0.03) | OR 0.54 (0.32-0.91) | Effetto non conclusivo |
| Misra et al. ³⁹ | Angiografia | A | 5 | 643 | Presente (p = 0.05) | RR 0.30 (0.11-0.82) | Effetto positivo |
| Nallamothu et al. ⁴⁰ | TAC o angiografia | A, D | 20 | 2195 | Presente (p = 0.08) | RR 0.73 (0.52-1.0) | Effetto non conclusivo |
| Liu et al. ⁴¹ | TAC o angiografia | A, B | 9 | 1028 | Presente (p = 0.03) | RR 0.43 (0.24-0.75) | Effetto positivo |
| Duong et al. ⁴² | TAC o angiografia | A, C | 14 | 1584 | Presente (p = 0.01) | RR 0.57 (0.37-0.84) | Effetto positivo |

A = trial randomizzati controllati (articoli); B = trial randomizzati controllati (abstract); C = trial non randomizzati (articoli); D = non pubblicati; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; RR = rischio relativo; TAC = tomografia assiale computerizzata.

Da Bagshaw et al.⁴⁴, modificata.

sultati di due trial randomizzati che hanno dimostrato come si possa ottenere un più efficace effetto protettivo renale quando due differenti strategie antiossidanti, quali la NAC ed il bicarbonato di sodio, vengano utilizzate in combinazione^{24,25}, e dai promettenti risultati preliminari dimostrati da altri agenti ad azione antiossidante, quali l'acido ascorbico⁴⁸, la trimetazidina⁴⁹ e le statine⁵⁰.

Prevenzione non farmacologica della nefropatia da mezzo di contrasto

Il potenziale effetto protettivo renale e vantaggio terapeutico di un approccio non farmacologico, basato sull'impiego di varie modalità di terapia sostitutiva renale (emodialisi, emodiafiltrazione, emofiltrazione) è stato in questi ultimi anni argomento di un'intensa attività di ricerca. Il razionale dell'utilizzo di queste terapie nella prevenzione della CIN deriva dal fatto che i mezzi di contrasto sono principalmente eliminati dal rene per filtrazione glomerulare. Quando la funzione renale è normale, la loro emivita è di circa 2h, ma risulta notevolmente prolungata, fino a oltre 30h, nei pazienti con insufficienza renale, in rapporto alla gravità della compromissione di base della filtrazione glomerulare. È stato dimostrato che il mezzo di contrasto viene rimosso dalla circolazione in modo efficace per mezzo delle membrane artificiali comunemente utilizzate dai trattamenti depurativi renali che riproducono, appunto, il fisiologico processo di filtrazione glomerulare⁵¹. Sulla base di queste considerazioni, l'emodialisi è stata proposta per la prevenzione della CIN ma, nonostante i presupposti teorici, questa procedura, così come l'emodiafiltrazione (variante della emodialisi meglio tollerata da un punto di vista emodinamico), non si è dimostrata chiaramente vantaggiosa, rispetto alla semplice idratazione, nella prevenzione della CIN in pazienti con insufficienza renale severa; addirittura talora è stata considerata potenzialmente pericolosa⁵²⁻⁵⁵. Al contrario, è stato visto che l'emofiltrazione (una forma di dialisi più semplice ed emodinamicamente meglio tollerata) è in grado di prevenire la CIN nei pazienti con insufficienza renale di grado avanzato^{56,57}. Un recente studio effettuato nel nostro Istituto sull'impiego dell'emofiltrazione prima e dopo l'esposizione al mezzo di contrasto in pazienti con valori medi di creatinina pari a 3.0 mg/dl, ha riportato un'incidenza di CIN più bassa nei pazienti trattati con questa metodica rispetto al gruppo di controllo (5 contro 50%, $p < 0.001$)⁵⁶. La dialisi temporanea, per l'insorgenza di una grave insufficienza renale acuta da CIN, è stata richiesta nel 25% dei pazienti del gruppo di controllo e solo nel 3% di quelli appartenenti al gruppo dell'emofiltrazione. Parallelamente, la mortalità ospedaliera e ad 1 anno è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con questa metodica. Nonostante la metodica sia impegnativa, in termini di risorse e di personale, attualmente l'emofiltrazione, effettuata per 4-6h prima della procedura coronarica e per almeno altrettante ore dopo la procedura, è ritenuta un'opzione razionale nei pazienti con insufficienza renale severa⁵⁸. Il circuito per l'emofiltrazione richiede un catetere a doppio lume a forma di Y posizionato in vena femorale. Il sangue viene fatto circolare nel circuito ad una velocità di 100 ml/min. Il flusso del

liquido di sostituzione e la produzione dell'ultrafiltrato vengono entrambi impostati ad una velocità di 1000 ml/h così che, al netto, non avviene alcuna variazione del peso corporeo. Nella maggior parte dei centri, questa metodica è gestita dai nefrologi e dal loro personale di dialisi o, comunque, con la loro collaborazione. In questi pazienti, l'emofiltrazione garantisce un'ottimale idratazione preprocedurale (ad alto volume), una stabilità emodinamica pre e postprocedurale (particolarmente utile nei pazienti con grave disfunzione combinata cardiaca e renale) ed un ambiente ematico più povero di tossine uremiche. È inoltre possibile ipotizzare che l'eliminazione del contrasto dal circolo possa ridurre l'esposizione del rene ai suoi effetti tossici e che la rimozione dei mediatori della CIN attraverso la filtrazione convettiva e l'adsorbimento da parte della membrana del filtro, possano svolgere un ulteriore effetto positivo.

Conclusioni e possibili strategie preventive future

Esiste una crescente consapevolezza che la CIN rappresenti un importante problema clinico, particolarmente in soggetti ad alto rischio che vengono sottoposti a procedure di cardiologia interventistica. Nonostante l'aumento del numero e della complessità delle procedure diagnostiche e terapeutiche che richiedono l'uso del mezzo di contrasto renda la prevenzione della CIN un'impellente priorità, non è ancora stata definita con certezza la strategia terapeutica più efficace. Il miglior approccio attuale per la prevenzione della CIN comprende l'accurata valutazione del rischio di ogni paziente, la sua adeguata idratazione, la sospensione o il non utilizzo di farmaci nefrotossici e l'uso della minor quantità possibile di agenti a bassa osmolarità. Strategie farmacologiche aggiuntive, quali il bicarbonato di sodio o la NAC, a dosi proporzionate al volume di contrasto richiesto, hanno dato risultati complessivamente positivi e possono essere raccomandate per la prevenzione della CIN. In circostanze particolari, e cioè quando una procedura diagnostica e terapeutica che richiede contrasto è necessaria in pazienti con insufficienza renale severa, l'uso dell'emofiltrazione può ridurre il rischio di CIN e migliorare l'outcome clinico a breve e lungo termine. Sono però necessari nuovi studi per definire il ruolo specifico di ciascuno di questi approcci preventivi, il loro impatto sui più importanti endpoint clinici, il rapporto costo-efficacia e la loro potenziale applicazione combinata. Parallelamente, nuove strategie preventive, farmacologiche e non, si stanno affacciando all'orizzonte e stanno per essere valutate in trial clinici. Tra queste, l'uso di nuovi e più potenti agenti antiossidanti, l'infusione selettiva intrarenale di vasodilatatori renali mediante cateteri dedicati, al fine di ottimizzarne gli effetti positivi locali e limitarne quelli negativi sistemici, tecniche di raffreddamento della circolazione sistemica, di raccolta selettiva dal seno coronarico del mezzo di contrasto dopo l'iniezione intracoronarica, di strategie di potenziamento della diuresi (per diluire la concentrazione urinaria del contrasto e ridurre il tempo di transito all'interno dei tubuli renali) combinate con idratazione controllata per prevenire la possibile ipovolemia e, infine, l'uso di nuovi mezzi di contrasto meno tossici. Tut-

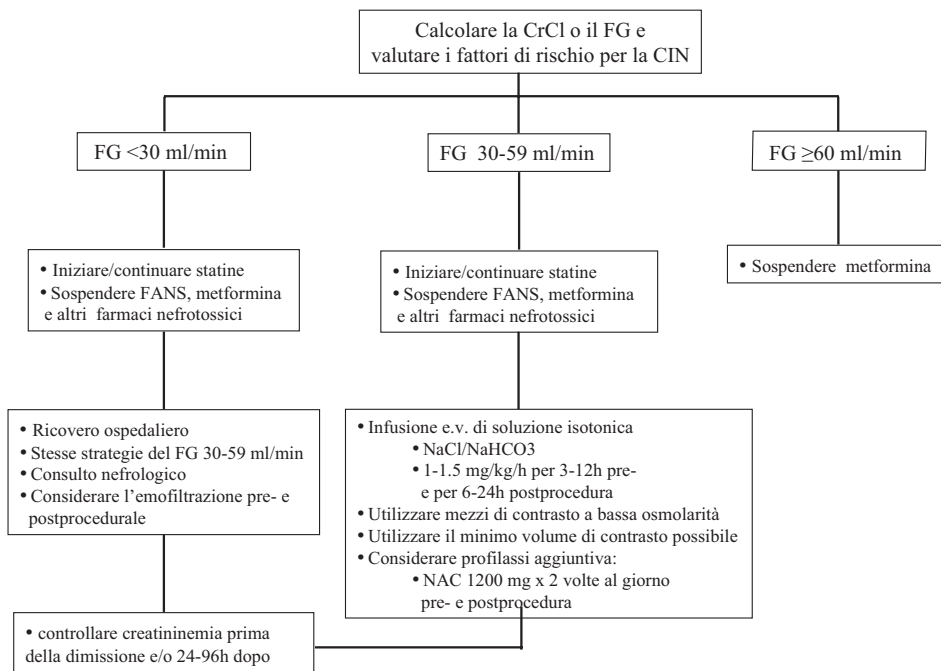


Figura 1. Flow-chart per la gestione del paziente con nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). CrCl = clearance della creatinina; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; FG = filtrato glomerulare; NAC = N-acetilcisteina. Da McCullough⁵⁸, modificata.

to ciò al fine non solo di ridurre il rischio di insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto ma, soprattutto, di diminuire le complicanze e gli eventi cardiovascolari ad essa associati.

Raccomandazioni pratiche riassuntive (Figura 1)

1. In tutti i pazienti che devono ricevere contrasto deve essere valutato il rischio di CIN. A questo proposito particolare importanza riveste: a) la storia del paziente (età, comorbidità, farmaci assunti, ecc.) e b) la conoscenza della sua funzione renale. Quest'ultima deve essere stimata o con la formula di Cockcroft-Gault o con l'equazione Modification of Diet in Renal Disease. Un valore di filtrazione glomerulare <60 ml/min deve essere considerato come condizione di "alto rischio" per la CIN.
2. I farmaci che interferiscono negativamente con la funzione renale dovrebbero essere sospesi prima e immediatamente dopo l'esposizione al contrasto (per 48h o fino al ritorno al valore basale della creatinina). In generale, l'indicazione all'assunzione di farmaci che inducono deplezione del volume circolante (diuretici) o vasocostrizione renale (FANS) dovrebbe essere rivalutata in termini di rapporto rischio-beneficio.
3. Nei pazienti con fattori di rischio, quando possibile, dovrebbero essere evitate esposizioni ripetute al mezzo di contrasto a breve distanza di tempo (<72h) e dovrebbe essere usata la dose minore possibile di agenti non ionici a bassa o a iso-osmolarità.
4. Nei pazienti con insufficienza renale di grado almeno moderato (clearance della creatinina <60 ml/min) somministrare soluzione salina isotonica per via endovenosa alla dose di 1-1.5 ml/kg/h per 3-12h prima e per 6-24h

dopo la procedura. Considerare inoltre un trattamento farmacologico con agenti potenzialmente protettivi: per esempio NAC 1200 mg *per os* 2 volte al giorno, il giorno prima ed il giorno della procedura. Somministrare la prima dose di 1200 mg come bolo endovenoso in caso di procedura angiografica in urgenza (ad es. angioplastica primaria).

5. In tutti i pazienti a rischio di CIN la creatininemia deve essere ricontrollata tra le 24h e le 72h dopo la procedura contrastografica.
6. Per i pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) prevedere inoltre il ricovero ospedaliero per l'esecuzione della procedura contrastografica e, previo consulto nefrologico (per valutare e pianificare eventuale necessità di trattamento dialitico postprocedurale), considerare trattamento con emofiltrazione periprocedurale.

Riassunto

Un numero sempre crescente di pazienti viene sottoposto ogni anno a procedure diagnostiche ed interventistiche cardiovascolari che richiedono la somministrazione di mezzo di contrasto e che, pertanto, possono causare una nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). La rilevanza clinica della CIN non è solo determinata dalla disfunzione renale transitoria o, più raramente, permanente, ma dalle sue implicazioni cliniche e prognostiche. Questa complicanza si associa infatti ad un rilevante aumento delle complicanze cliniche e della mortalità per cause cardiovascolari, sia a breve che a lungo termine. Data la mancanza di trattamenti efficaci per la CIN, l'unica possibile strategia è rappresentata dalla sua prevenzione. Nonostante in questi anni siano stati compiuti considerevoli progressi in termini di valutazione di nuove potenziali strategie preventive, sia farmacologiche che non farmacologiche, esistono

ancora numerosi punti di incertezza sul tipo di protocolli da adottare, sulla loro applicabilità a pazienti con multipli fattori di rischio e/o comorbidità e sul loro possibile impatto sui principali endpoint clinici.

In questo articolo vengono presi in esame i principali fattori di rischio della CIN, le possibili implicazioni cliniche e le potenzialità delle strategie terapeutiche fin qui proposte, con particolare riferimento all'ambito della cardiologia interventistica.

Parole chiave: Emofiltrazione; Insufficienza renale; Mezzo di contrasto; N-acetilcisteina; Nefropatia da mezzo di contrasto; Prevenzione renale.

Bibliografia

1. US Renal Data System/National Institutes of Health. Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. <http://www.usrds.org/adr.htm> [accessed December 9, 2008].
2. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
3. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 5): S3-S9.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
6. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
7. 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.
8. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol* 1999; 9: 738-40.
9. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780-5.
10. Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol* 2006; 98: 37K-41K.
11. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 81-6.
12. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 1027-33.
13. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237-42.
14. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515-9.
15. 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.
16. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
17. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409-16.
18. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: pharmacological prophylaxis. *Kidney Int Suppl* 2006; 69: S30-S38.
19. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29-C34.
20. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
21. **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.**
Questo è stato il primo studio che ha suggerito la maggior efficacia della somministrazione di bicarbonato di sodio, rispetto al cloruro di sodio (soluzione fisiologica) nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata.
22. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, et al. Effect of a rapid intra-arterial infusion of dextrose 5% prior to coronary angiography on frequency of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 981-3.
23. 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.
24. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-7.
25. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283-8.
26. Masuda M, Yamada T, Mine T, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 781-6.
27. **Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.**
Il primo studio che ha utilizzato l'acetilcisteina per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto in soggetti con insufficienza renale cronica.
28. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356-8.
29. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383-8.
30. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553-8.
31. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast-agent associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.

32. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
33. Isebnarger D, Kent S, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1454-8.
34. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9.
35. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-9.
36. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-74.
37. Guru V, Fremes S. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 77-83.
38. Bagshaw S, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2: 38.
39. Misra D, Leibowitz K, Gowda R, Shapiro M, Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004; 27: 607-10.
40. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 938-47.
41. Liu R, Nair D, Ix J, Moore D, Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 193-200.
42. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-Acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 471-9.
43. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799-806.
44. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006; 166: 161-6.
45. 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: 2114-8.
46. **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.**
47. **Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.**
In questo studio è stato proposto l'impiego dell'acetilcisteina, in bolo endovenoso seguito da somministrazione per via orale, nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con infarto miocardico trattati con angioplastica primaria.
48. 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.
49. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 698-702.
50. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118: 843-9.
51. Moon SS, Bäck SE, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron* 1995; 70: 430-7.
52. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schäffner T, Pavenstädt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358-62.
53. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 323-6.
54. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
55. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1015-20.
56. **Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.**
Questo è un importante studio clinico che ha dimostrato l'efficacia dell'emofiltrazione per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto e per la riduzione delle complicanze cliniche associate, in pazienti con insufficienza renale severa.
57. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62.
58. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419-28.