

# ANGIOPLASTICA CORONARICA PERCUTANEA: I GUAI DEL MEZZO DI CONTRASTO

*A. Sacco, S. Savonitto, S. Klugmann*

**Divisione di Cardiologia Prima,  
Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis",  
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano.**

Numerosissimi sono i pazienti sottoposti a somministrazione di mezzo di contrasto per indagini diagnostiche e, più recentemente e in misura crescente, a procedure interventistiche vascolari. Nell'ambito strettamente cardiologico, questa popolazione è destinata a crescere con la progressiva affermazione della tomografia computerizzata per lo studio delle coronarie, esame meno invasivo (e quindi percepito come maggiormente "user friendly") rispetto alla coronarografia tradizionale, ma certamente non eseguibile senza mezzo di contrasto.

La somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto è generalmente ben tollerata. Reazioni avverse di grado lieve o moderato si verificano in meno del 10% dei pazienti, a seconda del tipo di mezzo di contrasto utilizzato, le più comuni sono rappresentate da rash cutanei maculopapulari<sup>1</sup>. Le reazioni avverse al mezzo di contrasto possono essere raggruppate in due categorie: anafilattoidi e tossiche. Quelle anafilattoidi, generalmente reazioni allergiche, includono orticaria, collasso cardiocircolatorio, angioedema e broncospasmo. Gli effetti collaterali di tipo tossico includono flushing, nausea, sensazione di sapore metallico, aritmie, congestione vascolare e insufficienza renale. Le forme severe sono rare (0.5-0.7%).

Nella popolazione sottoposta a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI), il problema più rilevante, e tale da influire in maniera determinante sulla stima del rapporto rischio/beneficio della procedura, è l'insorgenza di insufficienza renale post-procedurale: a questo problema limiteremo la trattazione nel presente testo.

Nell'affrontare l'argomento dell'insufficienza renale acuta post-procedurale dopo angioplastica coronarica, bisogna considerare l'insieme dei fattori che differenziano le procedure interventistiche coronariche dalla semplice indagine radiologica o angiografica. Senza ovviamente minimizzare sulla tossicità intrinseca dei mezzi di contrasto (che affronteremo per prima), bisogna conside-

rare altri fattori pre-esistenti e periprocedurali, peculiari dei pazienti con cardiopatia ischemica, che costituiscono fattori di rischio per insufficienza renale acuta, aggiuntivi rispetto alla somministrazione di mezzo di contrasto. Per questi motivi, ci sembra che applicare alle procedure interventistiche coronariche la definizione più comunemente usata di nefropatia da contrasto, o *contrast-induced nephropathy* (CIN) <sup>2</sup>, che attribuisce al solo mezzo di contrasto la responsabilità dell'incremento post-procedurale di creatinina, sia limitativa rispetto alla complessità clinica dell'evento.

### **Definizione di insufficienza renale post-procedurale**

La definizione più comunemente accettata di nefropatia da mezzo di contrasto/ insufficienza renale acuta post PCI è l'incremento dei livelli di creatinina sierica di 0.5 mg/dl <sup>3-4</sup> o del 25% <sup>5-7</sup> rispetto al suo valore basale nelle 24 ore successive all'esposizione a mezzo di contrasto <sup>8</sup>. In alcuni lavori si è fatto riferimento alla creatininemia misurata dopo 48 <sup>5-7</sup>, o più raramente 72 <sup>7</sup>, 96 <sup>8</sup> o 120 <sup>9</sup> ore. Nella stragrande maggioranza dei casi, il peggioramento della funzione renale è transitorio, con valori di creatininemia che ritornano al livello basale nell'arco di qualche giorno. Un peggioramento stabile della funzione renale si può verificare in una percentuale di casi che in alcuni sottogruppi di pazienti raggiunge il 20-30% <sup>2-3</sup>; tra i soggetti con rischio più elevato di deterioramento della funzione renale, la necessità di terapia dialitica transitoria raggiunge anche il 25% <sup>10</sup>, mentre molto più rara è la necessità di terapia dialitica permanente <sup>11</sup>. I livelli di creatinina iniziano a salire già nelle prime ore dopo la procedura, raggiungendo il picco solo dopo 48-72 ore <sup>12</sup> per tornare ai livelli preprocedurali entro una settimana. Nei pazienti a rischio più elevato è pertanto necessario prolungare il periodo di osservazione intraospedaliera o effettuare controlli ambulatoriali della creatininemia nelle giornate successive. Tuttavia, la quasi totalità dei pazienti che vanno incontro a insufficienza renale tale da richiedere una valutazione nefrologica va incontro ad un incremento di creatininemia >0.5 mg/dl entro le prime 24 ore <sup>2</sup>, donde la definizione comunemente adottata e l'utilità del dosaggio di creatininemia a 24 ore nei pazienti a maggior rischio.

### **Tossicità del mezzo di contrasto**

Non vi sono dubbi che i mezzi di contrasto siano nefrotossici. La nefropatia da mezzo di contrasto è la terza causa intraospedaliera di insufficienza renale <sup>13</sup>, rappresentando il 10% di tutti i casi e determinando un importante prolungamento dei tempi di ricovero e un sensibile aumento delle spese mediche <sup>3,13</sup>. Negli studi strettamente angiografici, l'incidenza di nefropatia da contrasto risulta tra 0.6 e 2.3% <sup>14</sup>.

Tutti i mezzi di contrasto attualmente utilizzati in ambito angiografico sono derivati dell'acido benzoico, differendo tra di essi per numero di molecole di iodio, osmolarità, composizione ionica e viscosità. Tali differenti caratteristiche possono contribuire in misura variabile al manifestarsi di effetti collaterali nel corso di studi coronarografici, in particolare reazioni allergiche, instabilità emodinamica, turbe del ritmo cardiaco e deterioramento della funzionalità renale.

La patogenesi della nefropatia da mezzo di contrasto non è ancora completamente nota: tra i fattori responsabili ci sono sicuramente alterazioni a carico dell'emodinamica renale e citotossicità<sup>15</sup>. Inoltre, è stato dimostrato un effetto tossico diretto del mezzo di contrasto sulle cellule epiteliali renali<sup>16</sup>, così come la formazione di aggregati di globuli rossi che altererebbero la distribuzione di ossigeno a livello capillare<sup>17</sup>. È la midollare renale ad essere particolarmente suscettibile ad insulti ischemici in quanto, a causa dell'elevata attività di trasporto della branca ascendente dell'ansa di Henle, essa ha una bassissima tensione di ossigeno<sup>15</sup>. L'ipotensione indotta dal mezzo di contrasto può essere particolarmente dannosa in pazienti che assumano ACE inibitori, in quanto l'attività vasocostrittrice di angiotensina II sull'arteriola efferente viene depressa da tali molecole, con conseguente riduzione della pressione intraglomerulare e quindi della filtrazione glomerulare<sup>18,19</sup>.

Tra i fattori di rischio delle popolazioni angiografiche il più importante è l'insufficienza renale cronica preesistente, soprattutto nei pazienti diabetici. Altre condizioni associate a un rischio aumentato sono polivasculopatia, instabilità emodinamica periprocedurale, anemia, età avanzata e terapia farmacologica potenzialmente nefrotossica. La cirrosi epatica non è più considerata un fattore di rischio di CIN, tranne nel caso di pazienti sottoposti a chemoembolizzazione per neoplasie epatiche<sup>20</sup>.

### **Nefropatia da mezzo di contrasto versus insufficienza renale acuta post PCI: la disfunzione renale post PCI non è conseguenza del solo mezzo di contrasto**

Rispetto ai pazienti sottoposti generalmente a studi angiografici, quelli che vanno incontro a PCI hanno un rischio più elevato di sviluppare insufficienza renale acuta (IRA)<sup>2</sup> a causa non solo della tossicità del mezzo di contrasto, ma anche di embolizzazione colesterinica per "scraping" della parete aortica (grattamento ad opera del passaggio di cateteri) ed instabilità emodinamica in pazienti con patologia aterosclerotica diffusa e disfunzione ventricolare sinistra<sup>3,21-28</sup>. Inoltre, i pazienti sottoposti a PCI sono generalmente più anziani e con maggiore prevalenza di diabete, aterosclerosi diffusa e sindromi coronariche acute<sup>14,29-31</sup>, tutti fattori associati ad una ridotta funzione renale e al rischio di ipotensione che, come vedremo, sono i più potenti predittori di IRA post-procedurale. In conseguenza di ciò, come riportato nella tabella I, l'incidenza di IRA dopo PCI è superiore a quelle riportate nelle popolazioni angiografiche, a dispetto dell'uso di agenti meno nefrotossici e di misure di profilassi<sup>10,32-36</sup>. Nella popolazione generale di circa 3000 pazienti consecutivi sottoposti ad angioplastica nello studio multicentrico italiano CKMB and PCI<sup>37</sup>, che ha escluso solo i pazienti con angioplastica primaria nel corso di infarto miocardico, l'incidenza di IRA post-procedurale è risultata 3.7%, un dato molto simile al 3.3% riportato tra oltre 7000 pazienti della Mayo Clinic<sup>3</sup>.

### **Predittori di IRA post PCI**

I pazienti potenzialmente a rischio rappresentano una percentuale significativa di quelli per cui viene posta indicazione a coronarografia. Da un lato, i

Tabella I - IRA post PCI.

Studio	Creatininemia basale (Creat, mg/dl) o GFR stimata (eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Incidenza di IRA post PCI: % e n° assoluto pazienti ( )
Rihal et al. 2002 <sup>3</sup>	Creat <1.1	2.4 (3965)
	Creat 1.2-1.9	2.5 (3318)
	Creat 2.0-2.9	22.4 (179)
	Creat >3	30.6 (124)
Marenzi et al. 2004 <sup>41</sup>	eGFR >60	13 (160)
	eGFR <60	40 (48)
Dangas et al. 2005 <sup>24</sup>	eGFR <60	19.2 (1980)
	eGFR >60	13.1 (5250)
Roghi et al. <sup>40</sup>	eGFR ≥75 ml	3.0 (1955)
	eGFR 60.0 - 74.9 ml	3.0 (553)
	eGFR 45.0 - 59.9 ml	6.2 (243)
	eGFR <45.0 ml	12.8 (109)

soggetti con insufficienza renale cronica hanno un rischio intrinseco di sviluppare o accelerare i processi di aterosclerosi<sup>9</sup> e conseguentemente succede spesso che questi pazienti vengano sottoposti a coronarografia. Dall'altro, una delle comorbilità più frequenti tra i pazienti con severa cardiopatia ischemica è proprio l'insufficienza renale, talora almeno parzialmente favorita dalle terapie farmacologiche (diuretici, ACEI).

Nello studio CKMB and PCI, il 12.3% dei pazienti aveva filtrazione glomerulare <60 ml stimata con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>38</sup> (Fig. 1). Tale proporzione risulta ancora maggiore in pazienti infartuati e con disfunzione ventricolare sinistra, come quella dello studio VALIANT (che pure escludeva i pazienti con creatininemia basale >2.5 mg/dl), in cui i pazienti con clearance renale stimata <60 ml/min con la formula MDRD erano il 33% del totale<sup>39</sup>. A partire da una popolazione di 8357 pazienti consecutivi sottoposti a PCI in un periodo di 6 anni in un centro di riferimento e con un'incidenza di IRA post-procedurale superiore al 13%, Roxana Mehran et al<sup>4</sup> hanno sviluppato un punteggio per stratificare il rischio di sviluppare IRA post PCI. Le variabili incluse nello score sono: 1) ipotensione, 2) contropulsatore aortico, 3) insufficienza cardiaca, 4) età >75 anni, 5) anemia, 6) diabete mellito, 7) volume del mezzo di contrasto, 8) insufficienza renale preesistente (filtrazione glomerulare stimata <60 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup>).

Nello studio CKMB and PCI<sup>37</sup>, così come in altri studi<sup>3,4</sup>, i due predittori indipendenti più forti per IRA post PCI sono risultati l'insufficienza renale cronica e la disfunzione ventricolare sinistra. In questo studio, l'età non rientra nel numero dei predittori indipendenti perché il suo valore informativo è già compreso nella formula MDRD, insieme a sesso, razza e livelli sierici di creatinina. Similmente, anche il diabete non appare tra i predittori indipendenti e questo si può probabilmente spiegare con l'osservazione che anche nei pazienti diabetici il rischio principale di sviluppare IRA post PCI è rappresentato principalmente da IRC preesistente; invece nei pazienti diabetici con funzione renale nella norma, senza altri fattori di rischio, l'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto è simile a quella della popolazione non diabetica<sup>14</sup>.

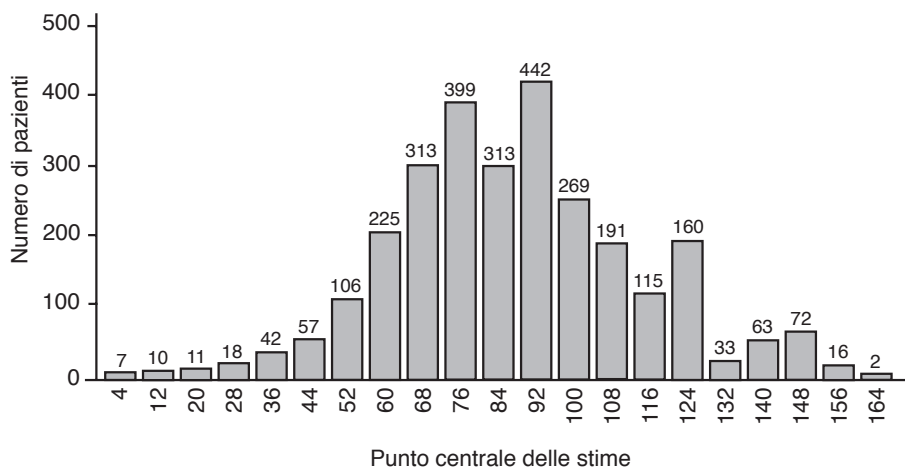


Fig. 1. Distribuzione dei valori stimati di filtrazione glomerulare in 2860 pazienti consecutivi sottoposti ad angioplastica coronarica. Studio CKMB and PCI (ref 37 e 40).

L'ipotensione arteriosa, e la necessità di utilizzare il contropulsatore aortico, compresi nello score della Mehran, sono manifestazioni collineari (anche dal punto di vista statistico) dell'insufficienza cardiaca severa: per ciò l'IRC preesistente (meglio se valutata con una delle formule per la stima della clearance, soprattutto nei pazienti anziani) e la disfunzione ventricolare sono due parametri sufficienti per individuare in modo semplice i pazienti a rischio di sviluppare IRA post PCI, così da poter impostare una corretta profilassi e valutare meglio il rapporto rischio/beneficio della procedura.

Altri due predittori indipendenti di rischio riscontrati nello studio CKMB and PCI sono l'ipertensione arteriosa e il precedente bypass aortocoronarico<sup>40</sup>, verosimilmente associati alla patologia aterosclerotica dell'aorta, suggerendo quindi l'ipotesi che l'ateroembolizzazione può essere una causa importante di IRA post PCI; ciò spiegherebbe anche il rischio aumentato quando sia necessario utilizzare il contropulsatore aortico<sup>4</sup>. Un altro predittore di rischio compreso nello score della Mehran è l'anemia: a partire da un database retrospettivo, è tuttavia difficile valutare quanto questo fattore possa essere considerato uno degli epifenomeni dell'insufficienza renale cronica, se sia associato ad ipovolemia, o possa di per sé contribuire al danno ischemico renale.

Elevati volumi di mezzo di contrasto possono essere dannosi se coesistono altri fattori di rischio<sup>40</sup> ed in particolare insufficienza renale cronica: in questo caso la relazione tra dose e rischio di nefropatia non è lineare, ma probabilmente esiste una dose soglia correlata alla sottostante funzionalità renale.

### **Associazione tra IRA post PCI e mortalità a lungo termine: l'IRA post PCI è un predittore indipendente?**

La disfunzione renale post PCI è associata ad una elevata mortalità<sup>3,41-42</sup>, soprattutto nei casi che evolvono verso la dialisi<sup>3,43</sup>. Tuttavia, non è del tutto

chiaro se l'IRA post PCI possa essere considerata un marcatore di insufficienza multisistemica in pazienti criticamente malati oppure se essa contribuisca indipendentemente alla mortalità generale o ancora se possano coesistere entrambi gli aspetti.

Di fatto, non vi è dubbio che l'insufficienza renale cronica sia il principale predittore di IRA post PCI <sup>2,40-42,45</sup> e al tempo stesso uno dei principali predittori di prognosi avversa nelle sindromi coronariche acute <sup>39,46</sup> e più in generale nella cardiopatia ischemica <sup>47-49</sup>. L'altro determinante principale di IRA post PCI, la disfunzione ventricolare sinistra, è allo stesso tempo un potentissimo predittore di prognosi avversa nella cardiopatia ischemica.

I limiti metodologici inerenti analisi retrospettive di vari studi che hanno affrontato questo argomento non consentono di definire una relazione causale tra IRA post PCI e aumentata mortalità. Nell'analisi prospettica di Roghi et al, a partire dallo studio CKMB and PCI <sup>37</sup>, i due principali predittori di IRA post PCI (ossia l'insufficienza renale pre-esistente e la disfunzione ventricolare sinistra) sono risultati anche tra i principali predittori di mortalità, seguiti da angioplastica inefficace, diabete mellito, fibrillazione atriale e vasculopatia periferica. Nella regressione logistica multipla di questo studio, l'IRA post PCI ha invece avuto un valore informativo scarso e non statisticamente significativo circa la mortalità a due anni, risultando completamente oscurata dai propri determinanti. Il fatto che in questo studio i bassi livelli basali di clearance renale (<45 ml/min) e frazione d'iezione depressa siano risultati i più potenti predittori sia di IRA post PCI sia di mortalità a 2 anni, suggerisce che l'insufficienza renale cronica severa e la disfunzione ventricolare sinistra possono per lo più spiegare l'elevata mortalità nei pazienti che sviluppano IRA post procedurale.

### **Quando prevenire l'IRA post PCI?**

Quanto fin qui detto non implica una minore attenzione nel minimizzare il rischio dei pazienti maggiormente esposti. D'altra parte però, la consapevolezza del problema non deve indurre necessariamente ad astenersi da procedure interventistiche nei pazienti a rischio di sviluppare IRA post-procedurale, bensì ad introdurre tale fattore nella valutazione del rapporto rischio/beneficio della procedura e a mettere in atto le ben note misure preventive con intensità crescente in relazione al rischio di base che, come abbiamo visto, è largamente prevedibile. Queste misure possono andare dalla semplice idratazione per via orale fino alla emofiltrazione veno-venosa continua nei pazienti a rischio più elevato.

In particolare, è mandatario ridurre al minimo il rischio in quella minoranza di pazienti affetti da insufficienza cardiaca e insufficienza renale conica, specialmente in presenza di ipertensione arteriosa ed esiti di bypass aorto-coronarico <sup>40</sup>.

Nell'identificare i pazienti con rischio più elevato di IRA post PCI è molto importante non limitarsi al dosaggio della creatinina, perché in questo modo si rischia di sovrastimare la funzionalità renale visto che la produzione di creatinina si riduce con l'età. Più affidabile è la clearance renale, che può essere stimata con una delle varie formule che consentono di identificare più accuratamente i pazienti con valori inferiori a 60 ml/min, considerati affetti da insufficienza renale cronica e che sono più esposti a sviluppare IRA post PCI <sup>50</sup>.

Il dosaggio della cistatina C, uno stimatore della clearance renale indipendente da età, genere, e massa muscolare magra, può essere più indicato rispetto a quello della creatininemia, in particolare nei pazienti anziani. In un importante studio <sup>49</sup>, i valori di cistatina C sierica si sono dimostrati superiori rispetto a creatinina e clearance renale stimata, come predittore di rischio per mortalità ed eventi cardiovascolari in pazienti anziani.

Numerosi sono i protocolli sperimentati nel contesto della prevenzione di IRA post PCI: la scelta della strategia si basa ovviamente sull'entità del rischio cui è esposto ciascun paziente.

Secondo il risk score messo a punto da Mehran et al <sup>4</sup> il rischio di sviluppare IRA post PCI è elevato con clearance renale stimata <20 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>, intermedio con clearance renale 20-40 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup> e basso con clearance renale 40-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; sopra 60 ml/min il rischio è trascurabile.

Nella vasta maggioranza dei pazienti con basso rischio la strategia consigliabile sulla base dei costi e dei benefici è quella della semplice idratazione e somministrazione di bicarbonati per via endovenosa preprocedurale. Sempre in fase preprocedurale, vanno evitate le terapie farmacologiche anche solo debolmente "nefrotossiche" o in grado di interferire con la funzione renale, quali i FANS, gli ACE inibitori e i diuretici. Inoltre, visto che la nefropatia da mezzo di contrasto può essere aggravata da acidosi lattica è prudente interrompere la terapia antidiabetica orale con metformina 48 ore prima dell'esposizione al mezzo di contrasto e fino a che la clearance renale non sia risalita sopra a 40 ml/ min <sup>51</sup>.

In fase procedurale è estremamente importante il controllo del volume di mezzo di contrasto <sup>52-54</sup>. Riguardo quest'ultima accortezza può essere utile calcolare il massimo volume di mezzo di contrasto da iniettare nei pazienti con danno renale cronico per mezzo della formula di Cigarroa, che tiene conto del peso corporeo del paziente e del livello basale di creatinina sierica:

$$\text{Max mdc vol} = \frac{5 \text{ ml m.d.c/ kg peso corporeo}}{\text{creatinina sierica}}$$

Sempre in questo ambito, è stato dimostrato che l'incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto in pazienti con IRC e diabete mellito è risultata marcatamente ridotta utilizzando iodixanol, un mezzo di contrasto iso-osmolare <sup>55</sup>.

In pazienti ad elevato rischio, con clearance renale <40 ml/min, e soprattutto se vi è associata disfunzione ventricolare sinistra, è dimostrata efficacia l'emofiltrazione continua veno-venosa <sup>10</sup>. Questa strategia potrà essere di particolare valore nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra, in cui può essere particolarmente problematico ottenere un'adeguata idratazione senza ricorrere alla procedura di emofiltrazione. Da non sottovalutare, nel paziente anziano, nel diabetico e in quello con insufficienza renale, l'incidenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro: anch'essa infatti può rendere problematica l'idratazione.

In fase post-procedurale, la funzionalità renale dovrà essere monitorata con dosaggio della creatininemia a 24 ore e successivamente fino a normalizzazione nei casi in cui la creatininemia delle 24 ore sia risultata significativamente aumentata o coesistano più fattori di rischio tra quelli menzionati.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hosoya T, Yamaguchi K, Akutzu T et al.* Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000; 18:39-45
- 2) *Mehran R, Nikolsky E.* Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International* 2006; 69:S11-S15
- 3) *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
- 4) *Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al.* A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-99
- 5) *Aspelin P, Aubry P, Fransson SV, Strasser R, Willenbrock R, Berg KT, for the NEPHRIC Study Investigators.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-499
- 6) *Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:298-303
- 7) *MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, et al.* Prophylaxis of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:458-461
- 8) *Baker CSR, Wragg A, Kmar S, De Palma R, Baker LRI, Knight CJ.* A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114-18
- 9) *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-9
- 10) *Marenzi G, Marana I, Lauri G, et.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2; 349(14):1333-40
- 11) *Freeman RV, O'Donnell M, Share M, et al.* Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90:1068-73
- 12) *Gutierrez NV, Diaz A, Timmis GC, et al.* Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Intervent Cardiol* 2002; 15:349-354
- 13) *Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT.* Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-248
- 14) *Lasser EC, Lyon SG, Berry CC.* Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203:605-610
- 15) *Heyman SN, Rosen S, Brezis M.* Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994; 2:153-157
- 16) *Humes HD, Hunt DA, White MD.* Direct toxic effects of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252:F246-F255
- 17) *Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U.* Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49:1268-75
- 18) *Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators.* Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259
- 19) *Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869
- 20) *McCullough PA, Adam A, Becker C, et al.* Risk prediction of contrast induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl.):27K-37K
- 21) *Nash H, Hafeez A, Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*



- 2002; 39:930-936
- 22) *Mc Cullough PA, Sandberg KR.* Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl 5):S3-S9
  - 23) *Keeley EC, Grines CL.* Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1861-65
  - 24) *Dangas G, Iakovu 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; 95:13-19
  - 25) *Gruberg I, Mintz GS, Mehran R, et al.* The prognostic implication of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-48
  - 26) *Levy EM, Viscoli C, Horwitz R.* The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489-94
  - 27) *Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg B, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF.* Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000; 102:2966-72
  - 28) *Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al.* Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA. The COURT Trial. *Circulation* 2000; 101:2172-77
  - 29) *Szzech LA, Best PJ, Crowley E, et al for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.* Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Circulation* 2002; 105:2253-58
  - 30) *Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB.* Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:18-22
  - 31) *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; 150:137-142
  - 32) *Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD.* Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649-652
  - 33) *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; 343:180-184
  - 34) *Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al for the CONTRAST Investigators.* Fenoldopam Mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2284-91
  - 35) *Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy. Randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-336
  - 36) *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
  - 37) *Cavallini C, Savonitto S, Violini S, et al, on behalf of the Italian Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators.* Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26:1494-98
  - 38) *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rodgers N, Roth D.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470
  - 39) *Anavekar NS, McMurray JJV, Velasquez EJ, et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*

- 2004; 351:1285-95
- 40) Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Acute renal failure following percutaneous coronary interventions and long-term mortality. A prospective cohort study. In via di pubblicazione.
  - 41) 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; 44:1780-85
  - 42) Weisbord S, Chen H, Stone R, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2871-77
  - 43) Naidu SS, Selzer F, Jacobs A, et al. Renal insufficiency is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92:1160-64
  - 44) Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:974-980
  - 45) Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2003; 63:696-701
  - 46) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108:2154-69
  - 47) Shlipak MG, Simon GA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:705-711
  - 48) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-636
  - 49) Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:237-246
  - 50) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83
  - 51) Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1463-71
  - 52) 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
  - 53) 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
  - 54) Baker CS. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58:532-8
  - 55) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg K. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-499
  - 56) Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-1279
  - 57) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47:254-261
  - 58) Wang A, Holclaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675-80