

La nefropatia da mezzi di contrasto: fattori di rischio e l'anomalia italiana

I. Brusca ^a, M. Ruggeri ^b, L. Cinquanta ^d, F. Bottan ^b, B. Milanesi ^c, M. Tani ^c, S. Mangraviti ^e,
C. Ottomano ^f, M. Gallina ^g

^a Ospedale Buccheri-La Ferla, Palermo

^b Azienda Osp. S. Giovanni-Addolorata, Roma ^c Azienda Osp. di Desenzano del Garda (BS), ^d

Azienda. Osp. San Giovanni di Dio e Ruggi D' Aragona, Salerno

^e IRCCS G. Gaslini, Genova,

^f Ospedali Riuniti, Bergamo

^g Ex Azienda Ospedaliera della Valtellina e della Valchiavenna- Presidio di Sondalo (SO)

Gruppo di Studio-Proteine

Autore per la corrispondenza: dott. Ignazio Brusca, Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli,
via Messina Marine 197 90100 Palermo.

E-mail: ignbr@fastwebnet.it. Tel 091479271, fax 091479268

Riassunto

La nefropatia indotta dalla somministrazione di mezzi di contrasto, (CIN), può essere definita come un incremento della concentrazione della creatinina sierica maggiore del 25 % od, in senso assoluto, di più di 0.5 mg/dL, entro 48-72 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto, avendo escluso altre cause di incremento della creatinina. L' evento avverso avviene nell' 1-6 % della popolazione generale e nel 30-50% dei pazienti a rischio. I fattori di rischio identificati relativi al paziente sono l'insufficienza renale, il diabete mellito, l'esecuzione della procedura in urgenza/elezione, presenza di palloncino intra-aortico per la contropulsazione aortica, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'età, l'ipertensione arteriosa, un basso ematocrito, l'ipotensione arteriosa, una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 40%. I più importanti fattori di rischio identificati, relativi al MdC, sono: un'alta osmolarità, mezzo di contrasto ionico, la viscosità del contrasto e il volume di MdC somministrato. Nel passato sono stati descritti dei casi di nefropatia conseguenti alla somministrazione di mezzi di contrasto in pazienti affetti da Mieloma Multiplo o macroglobulinemia di Waldenström. Per questo motivo in numerosi centri viene ricercata l' eventuale presenza di gammopatie monoclonali prima di indagini radiologiche che prevedano l'uso del contrasto. Tuttavia l' effettiva frequenza di nefropatie in seguito alla somministrazione degli attuali mezzi di contrasto a bassa osmolalità è molto rara. Usualmente, pertanto, la presenza di gammopatie monoclonali non è inclusa tra i fattori di rischio. Alla luce di questo, la misura della creatininemia e dell' ematocrito sono i test di laboratorio raccomandati per le strategie di prevenzione della CIN. Qualsiasi altra indagine di laboratorio va riservata all'approfondimento che consegue alla valutazione clinico-anamnestica. L'uso delle Cistacina C, allo stato attuale, trova indicazione nella diagnosi precoce di CIN.

Contrast induced nephropathy: risk factors and the italian approach

Summary

Contrast induced nephropathy (CIN) is usually defined as a 25% increase from the baseline value 48 h after intravascular injection of contrast media or as an increase in serum creatinine of 0.5 mg dL. It causes significant clinical and economic consequences that include prolonged hospitalization, the requirement for dialysis and an increased risk of death. In general population, the incidence of CIN is about 1–2%. However, in some patient subgroups the risk of CIN can reach up to 50 %. The most important patient-related risk factors of CIN are chronic kidney disease, diabetes mellitus, heart failure, older age, anemia, and left ventricular systolic dysfunction (minus 40%). Risk factors related to contrast media include high osmolality, ionic strength, viscosity, and volume administered. Several years ago some cases of acute kidney injury or death after administration of media contrast were reported in patients affected by multiple myeloma or Waldenström macroglobulinemia. For this purpose, in Italy several medical centres test the presence of monoclonal gammopathy before administering contrast media. All the same, the frequency of accidents after administration of modern low-osmolality contrast media is very low and monoclonal gammopathy is not usually considered as a risk factor. Since treatment consists of supportive measures, emphasis needs to be put on prevention of renal impairment. Practice guidelines suggest obtaining pre procedural serum creatinine levels and haematocrit among patients with renal disease, anemia, diabetes, proteinuria, hypertension, gout, or congestive heart failure. Evidence shows that Cystatin C increases earlier after administering contrast media compared with serum creatinine. Therefore, it is potentially useful in early detection of CIN.

Key word: Renal Diseases, Adverse Effects, Paraproteinemia

Introduzione

La somministrazione parenterale di mezzi di contrasto uroangiografico, (MdC), può determinare eventi avversi, (adverse reactions, AR), indesiderati o inattesi che possono essere distinti in:

— Chemiotossiche, caratterizzate dall'essere dipendenti dalla dose e dalla concentrazione plasmatica del farmaco, perciò potenzialmente prevedibili. Sono influenzate dalle caratteristiche del MdC, come l'osmolarità, la viscosità, l'idrofilia.

— Anafilattoidi, (allergic-like), non dose-dipendenti, imprevedibili, che possono indurre il rilascio di istamina o altri mediatori biologici come serotonina, prostaglandine, bradichinina, leucotrieni, adenosina e endotelina, solitamente attivi nei fenomeni allergici.

Tra le reazioni avverse chemiotossiche, la nefropatia indotta dalla somministrazione di mezzi di contrasto, (CIN), è una complicazione responsabile di circa un terzo delle nefropatie acute in pazienti ospedalizzati. La condizione può essere definita come un incremento della concentrazione della creatinina sierica maggiore del 25 % od, in senso assoluto, di più di 0.5 mg/dL entro 48-72 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto, avendo escluso altre cause di incremento della creatinina¹⁻⁴. L'evento avverso avviene nell'1-6 % della popolazione generale e nel 30-50% dei pazienti a rischio.

Fattori di rischio per CIN legati al paziente

I più importanti fattori di rischio identificati relativi al paziente sono l'insufficienza renale⁴⁻¹³, il diabete mellito^{4,5,8,9,12,14}, l'esecuzione della procedura in urgenza/elezione⁸, presenza di palloncino intra-aortico per la contropulsazione aortica^{8,9,15}, l'insufficienza cardiaca congestizia^{5,7,9,15}, l'età^{4,9}, l'ipertensione arteriosa^{13,16-17}, un basso ematocrito^{9,18-19}, l'ipotensione arteriosa^{9,17}, una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 40%^{13,17}.

E' disponibile un risk-score ottenuto su una casistica di 8.357 pazienti utilizzabile per calcolare il rischio di CIN preventivamente alla somministrazione del mezzo di contrasto (MdC); i fattori di rischio identificati in questo studio sono: ipotensione, presenza di palloncino intra-aortico per la contropulsazione aortica, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale cronica, diabete, età >75 anni, anemia, e volume del mezzo di contrasto⁹. L'utilizzo del risk-score è un approccio validato in maniera indipendente da altri gruppi di ricerca¹⁰.

Per quanto riguarda l'ematocrito è stato dimostrato che il valore basale di ematocrito è un fattore di rischio indipendente per CIN¹⁸. Una recente analisi prospettica su 6773 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica ha rivelato che, un basso ematocrito così come le perdite di sangue, pur con un ematocrito normale, sono fattori di rischio indipendenti. In questo studio i pazienti sono stati classificati in quintili in base al livello dell'ematocrito. La più alta incidenza di CIN si è avuta in quelli con un livello inferiore al 36.8%. Da questo punto ogni 3% di decremento determina un aumento di rischio del 26% nei pazienti con funzionalità renale normale e del 30% nei pazienti nefropatici¹⁹. Per quanto riguarda le perdite di sangue, recentemente è stato dimostrato che, una perdita di emoglobina intraprocedurale > di 1 gr./dL, è un fattore di rischio indipendente²⁰.

Fattori di rischio per CIN legati al mezzo di contrasto

I più importanti fattori di rischio identificati relativi al MdC sono: un'alta osmolarità²¹⁻²², mezzo di contrasto ionico²³⁻²⁶, la viscosità del contrasto²⁷⁻²⁸, il volume di MdC somministrato^{4,5,8,11,27-30}. I MdC disponibili commercialmente sono dei derivati triiodinati del benzene. Sono classificati in base alla loro ionizzazione, osmolarità e struttura. Nel 1990 sono stati messi in commercio preparati, (Low-osmolality contrast agent; LOCA), costituiti da un doppio anello benzenico, caratterizzati da bassa osmolarità e notevole solubilità in acqua e che, a dispetto della loro viscosità, presentano una minore incidenza di CIN³¹⁻³², di effetti collaterali, tipo nausea e vomito, di reazioni allergic-like e di minore neurotossicità rispetto ai MdC ionici.

I vantaggi citati possono essere attribuiti alle seguenti proprietà chimiche:

- la molecola è priva di cariche elettriche;
- non contiene cationi di sodio o metilglucamina;
- la molecola è meglio schermata dalle catene laterali idrofiliche .

Queste caratteristiche chimiche e particolarmente la presenza di catene laterali idrofiliche, determinano una ridotta tendenza della molecola a legarsi alle proteine, ad inibire gli enzimi e ad aderire alle membrane cellulari alterandone la funzione.

Identificazione del rischio per CIN

La maniera più corretta al fine di ridurre la CIN è sicuramente quella della prevenzione, ed a questo scopo sono presenti in letteratura numerosi studi sia sperimentali che metanalisi che analizzano il problema sia nell' identificazione dei fattori di rischio che nelle strategie di intervento, (idratazione, somministrazione di bicarbonato, teofillina od altri interventi farmacologici).

Dal punto di vista dei test di laboratorio le indicazioni vanno nella direzione di identificare i pazienti a rischio, cioè già affetti da nefropatie, diabetici e con basso ematocrito. Come è evidente dagli studi precedentemente citati, la presenza di paraproteine non è presente tra i fattori di rischio identificati. In realtà, come meglio sarà descritto in seguito, in passato è stato rilevato che nei pazienti affetti da mieloma multiplo, soprattutto nelle forme secernenti proteina di Bence-Jones, la somministrazione di MdC potesse causare la precipitazione di queste nel tubulo. L' evento potrebbe essere indotto dalla disidratazione e, forse, parzialmente anche da un effetto diretto del MdC sulle catene polipeptidiche.

La Situazione in Italia

La bassa incidenza di nefropatia con i LOCA^{21,24} ha determinato l'opinione attuale che, nei pazienti con funzione renale conservata e con adeguata idratazione, il mieloma multiplo non rappresenti una controindicazione alla somministrazione del MdC e, quindi, ha perduto significato la ricerca nelle urine della proteina di Bence-Jones. Nonostante quanto affermato, è frequente in Italia la richiesta al laboratorio di Patologia Clinica della esecuzione/refertazione urgente di Elettroforesi delle sieroproteine (EF) o ricerca di proteinuria con catene leggere libere monoclonali, (CLLM-proteinuria, comunemente nota come "ricerca proteina di Bence Jones"), per assistiti che devono sottoporsi ad indagine radiologica con mezzo di contrasto. La motivazione dell'esame di laboratorio dovrebbe essere "Escludere fattori di rischio quali Mieloma o Macroglobulinemia di Waldenstrom".

È diffuso il convincimento che esista una normativa di legge che imponga l'esecuzione di EF quale esame precontrastografico e che il possesso di una elettroforesi in cui non si osservino Componenti Monoclonali (CM) sia quindi una condizione necessaria alla contrastografia e liberatoria per il medico Radiologo.

I punti da considerare per affrontare correttamente il problema sono i seguenti:

1. Il primo caso clinico di Insufficienza Renale Acuta (IRA) conseguente a somministrazione intravenosa di MdC per urografia documentato in letteratura medica risale al 1954³³.
2. Successivamente in pazienti con mieloma sono stati riportati diversi altri casi di IRA dopo somministrazione di MdC per urografia. Gli studi retrospettivi su tali casi individuano come maggiori fattori di rischio l'ipercalcemia, la disidratazione, l'infezione e l'uso di antibiotici nefrotossici, la proteinuria da catene leggere libere monoclonali, e non la somministrazione intravenosa di MdC, come precedentemente sospettato³⁴⁻³⁵. In un paziente mielomatoso queste condizioni sono pertanto fattori di rischio di IRA da diagnosticare indipendentemente dalla somministrazione di MdC. Nella Macroglobulinemia di Waldenstrom (MW, incidenza 0,5/100.000, familiarità) l'iperviscosità plasmatica è responsabile di un danno renale preesistente l'infusione di MdC. Occasionali incidenti con gelificazione del plasma in corso di trattamenti infusivi in pazienti con MW hanno indotto a verificare la possibilità di predirne in vitro la gelificazione, prima della somministrazione di MdC, con esito negativo³⁶.
3. L'associazione tra somministrazione di mezzi contrastografici e eventi avversi e gli sviluppi scientifici in tale settore hanno sollecitato nel 1997 il Ministero della Sanità ad emettere una informativa di aggiornamento sulle norme prudenziali in caso di somministrazione di MdC (nota del Ministero della Sanità: "nota 900. VI/11.AG./642 del 17.09.1997, con oggetto "Mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici per via iniettiva")³⁷. Tale informativa precisa che "...Le norme prudenziali non vanno intese come ricorso acritico a vaste batterie di esami di laboratorio, ma come attenta analisi delle condizioni dei pazienti su base clinica e anamnestica...." esemplificando le condizioni cliniche di "...comprovato rischio allergico, ...gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare o di paraproteinemia di Waldenstrom o di mieloma multiplo..." e continua giudicando che per la prevenzione di incidenti post-MdC sia indicata la valutazione clinico-anamnestica del paziente da parte del medico prescrittore e del radiologo, evitando il ricorso abituale a batterie predefinite di esami. L'informativa continua specificando che il ricorso a test di laboratorio e procedure diagnostiche è indicato solo per definire il grado delle condizioni patologiche nei pazienti individuati come pazienti a rischio su base clinica e anamnestica.

4. Da queste osservazioni la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) nel 2000 e nel 2004, riportando la citata nota ministeriale, pubblicava un documento volto a illustrare i principi basilari da conoscersi da parte degli utilizzatori di MdC ³⁸.

Nonostante la chiarezza dell'informativa ministeriale e dei documenti SIRM, molte radiologie hanno conservato sul rischio contrastografico una strategia difensiva consistente nella richiesta acritica ed inappropriata di EF e/o proteinuria di Bence Jones, quasi come certificazione autorizzativa alla somministrazione di MdC. Questa strategia non può dimostrare che il radiologo, ha effettuato la corretta valutazione clinico-anamnestica col medico richiedente l'esame, ma semmai può far sospettare un'acritica certificazione autorizzativa sulla presa di visione di risultati analitici non necessariamente correttamente fondati. Infatti la strategia difensiva di autorizzare l'esame radiologico con MdC solo dopo l'esecuzione di una elettroforesi sieroproteica finalizzata alla identificazione di un Mieloma asintomatico è inefficace nella maggior parte dei casi per la prevenzione di IRA postcontrastografia. E' da considerare inoltre che in una popolazione apparentemente sana, (asintomatica), la prevalenza di Componenti Monoclonali di incerto significato (MGUS), che non sono fattore di rischio per IRA da MdC, è relativamente elevata (3-7%) mentre la prevalenza di Mieloma non diagnosticato è estremamente bassa (incidenza annua 5/100.000 ³⁹.

La decisione di non utilizzare mezzi di contrasto, se non dopo l'esclusione della presenza di componenti monoclonali, ha importanti conseguenze per il paziente in quanto causa di un allungamento dei tempi di ospedalizzazione e limita grandemente le possibilità diagnostiche in regime di urgenza. Infatti, i test rapidi per la ricerca di componenti monoclonali, proposti dall'industria, per coprire la domanda innaturale di questo segmento di mercato, sono notevolmente inaccurati dal punto di vista diagnostico. *Per identificare con appropriatezza le caratteristiche di monoclonalità di un' immunoglobulina o di un frammento di essa, è necessario eseguire un' immunofissazione sia sierica che urinaria, la cui esecuzione rimane di relativa complessità e non espletabile in regime di urgenza.* A conferma di tutto questo, nelle rassegne internazionali non si fa mai cenno ad elettroforesi sierica e proteinuria di Bence Jones ⁴⁰⁻⁴⁷. Le perplessità avanzate, quindi, sull' appropriatezza di queste richieste, non possono non far evidenziare le ricadute che queste hanno sui costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

Analisi di laboratorio

Considerando gli effettivi fattori di rischio identificabili con test di laboratorio per ridurre il rischio di reazioni avverse a somministrazione di mezzi contrastografici, la valutazione clinico anamnestica dovrebbe essere sufficiente ad identificare la presenza di diabete mellito; è comunque consigliabile, nei casi in cui si sospetta la malattia, (poliuria, polidipsia, polifagia e dimagrimento, obesità), la misura della glicemia. La creatininemia è sicuramente uno strumento sufficientemente accurato, di costo contenuto ed eseguibile in regime di urgenza per identificare i pazienti con insufficienza renale. La determinazione della Velocità di Filtrazione Glomerulare, tramite la formula di Cockcroft and Gault o mediante l'equazione MDRD ($Cl. Creat. = 186 \times Creat^{-1,154} \times età^{-0.203} \times K1 \times K2$; K1: razza bianca = 1,00; razza nera = 1,21; K2: maschio = 1,00; femmina = 0,742), può fornire informazioni più accurate rispetto alla semplice determinazione della creatininemia ed identificare pazienti nefropatici con livelli sierici di creatinina normali, ma, non sempre è possibile avere a disposizione, agevolmente, i dati relativi al peso corporeo od alla etnia . La Cistatina C è ritenuta un marker sensibile della funzione renale, indipendentemente dal sesso e dalla massa muscolare, per cui la sua determinazione fornisce informazioni più accurate rispetto alla creatininemia. Vi è evidenza che l' incremento della Cistatina C sia un marcatore precoce ed accurato della CIN. Al contrario non sono disponibili dati sufficienti che ne giustificano l'uso come marcatore di rischio per CIN ⁴⁸⁻⁵¹. Alcuni autori ⁵²⁻⁵³ sostengono che, in regime di urgenza, l'assenza di proteinuria significativa e un' anamnesi negativa per fattori di rischio forniscano sufficienti garanzie di assenza di insufficienza renale e siano predittive di valori di creatininemia inferiori a 2 mg/dL, rendendo inutile la determinazione della creatininemia in urgenza, riteniamo, comunque, che siano necessari ulteriori dati per validare questa procedura. Per la diagnosi precoce di CIN sono stati proposti diversi marcatori come: Neutrophil kidney injury molecule 1 (KIM-1), N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase (NAG), neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) ed interleuchina-18. Sono necessari ulteriori studi per la validazione di questi markers, per cui la valutazione della Velocità di Filtrazione Glomerulare e il dosaggio sierico della Cistatina C rimangono i test più affidabili e tempestivi nella diagnosi di CIN ^{48-51,54-55}.

Conclusioni

il GdS Proteine della SIMeL ritiene che la richiesta appropriata di esami di Laboratorio finalizzata alla definizione generica del rischio precontrastografico consista nella misura dell'ematocrito e della creatininemia, eventualmente supportata dalla misura quantitativa della proteinuria. Qualsiasi

altra indagine di laboratorio va riservata all'approfondimento di possibili fattori di rischio emersi nella valutazione clinico-anamnestica operata sul singolo assistito congiuntamente dal radiologo e dal medico prescrittore. L'uso delle Cistatina C, allo stato attuale, trova indicazione solamente nella diagnosi precoce di CIN.

Bibliografia

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-936.
2. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-1548.
3. McCullough PA, Sandberg KA Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; S3-S9.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-2264.
5. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002; 90:1068-1073.
6. Ashby DT, Mehran R, Aymong EA, Lansky AJ, Iakovou I, Weisz G et al. Comparison of outcomes in men versus women having percutaneous coronary interventions in small coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2003;91:979-981.
7. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography- induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141: 1027-1033.
8. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004;93:1515-1519.
9. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M 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; 44:1393-1399.
10. Skelding KA, Best PJ, Bartholomew BA, Lennon RJ, O'Neill WW, Rihal CS. Validation of a predictive risk score for radiocontrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2007 ; 19(5):229-33.
11. Taliencio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med.* 1986;104:501-504.
12. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship *Am J Med.* 1997;103:368-375.
13. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, Arraiz G, Angoli L, Castriota F et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008; 9(4):375-81

14. Roy P, Raya V, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K et al. Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels *Am J Cardiol.* 2008; 101(11):1544-9
- 15 . Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 52:409-416.
16. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrastinduced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.
- 17 . Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(suppl 1):S7- S14.
18. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN. 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.
19. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2005; 67:706-713.
20. Kang HL, Sang RL, Kyung PK, Huy JK, Sun HL, Kyoung-Suk R, et al. Periprocedural Hemoglobin Drop and Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Intervention Patients *Korean Circ J.* 2010;40(2):68-73.
21. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992; 41:1274-1279.
22. 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; 348:491-499.
23. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995;47:254-261.
24. Barrett BJ, Parfrey PS, McDonald JR, Hefferton DM, Reddy ER, McManamon PJ. Non ionic low osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be at high risk: randomized trial. *Radiology.* 1992;183: 105-110.
25. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus non ionic agents. *Radiology.* 1991; 179:849-852.
26. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a non ionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med.* 1989;320:149-153.

27. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int.* 2005;68:2256-2263.
28. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65:386-393.
29. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *AmHeart J.* 1996;132:1049- 1050.
30. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990;89: 615-620.
31. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701–3
32. 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
33. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorub PA. Acute anuria following intravenous pyelography in patients with myelomatosis. *Acta Med Scan* 1954; 150:297-302
34. Harkonen S, Kjellstrand C. Contrast nephropathy. *Am J Nephrol.* 1981;1(2):69-77
35. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183: 519-521.
36. Catalano D, Valente A, Fucci G. Waldenströms macroglobulinaemia and intravenous contrast media. *Rofo.* 1976 Sep;125(3):262-3.
37. Ministero della Sanità. Mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici per via iniettiva. Nota 900. VI/11.AG./642 17.09.1997.
38. Gavelli G. Mezzi di contrasto - La scelta, l'uso, le reazioni, i diritti, i doveri del medico radiologo. *Radiol Med* 2004; 107 (Suppl 1 al N. 4): 1- 64.
39. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009;144(1):86-94.
40. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006 21;295(23):2765-79.
41. Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol.* 2007;17(1):70-6.
42. Erley C. Iodinated contrast agent-induced nephropathy *Radiologe.* 2007;47(9):761-7
43. Al-Ghonaim M, Pannu N. Prevention and treatment of contrast-induced nephropathy. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2006;9(2):42-9

44. Bagshaw SM, Culleton BF. Contrast-induced nephropathy: epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol.* 2006 ;54(1):109-29
45. Wong GT, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy *Br J Anaesth.* 2007;99(4):474-83.
46. Sinert R, Doty CI. Evidence-based emergency medicine review. Prevention of contrast-induced nephropathy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;50(3):335-45, 345.e1-2
47. Solomon R. Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenger and future directions *BMC Medicine* 2009; 13;7:24.
48. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, et al: Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007;30:408-415.
- 49 . Devarajan P Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:404A.
- 50 . Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115-112
51. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H 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
52. Glauser J, Montgomery A. Urine protein as a rapid screen for renal function in the ED: can it replace serum creatinine in selected patients? *Emerg Radiol.* 2004;10(6):319-22. 2004.
53. Firestone D, Wos A, Killeen JP, Chan TC, Guluma K, Davis DP et al. Can urine dipstick be used as a surrogate for serum creatinine in emergency department patients who undergo contrast studies? *J Emerg Med.* 2007 ;33(2):119-2
54. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73:863-869.
55. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009;14(6):423-31.