

Ipotesi di lavoro

Scelta del mezzo di contrasto per l'emodinamica e limitazione dei rischi connessi

Giorgio Baralis, Giuseppe Steffenino, Antonio Dellavalle, Eugenio La Scala, Eugenio Uslenghi

Struttura Semplice di Emodinamica, Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Key words:
Interventional
cardiology; Quality
assurance.

Both the choice of contrast media for use in the cardiac catheterization laboratory, and the practice for limiting patient damage, are relevant to the quality of health care. As part of our quality assurance program, and as a preliminary step to a critical reappraisal of our current protocols, an updated review has been made of existing evidence about contrast media for this use, and about measures to prevent adverse events. Consideration was also given to evidence-based measures or drug treatment in patients at risk for anaphylactoid reactions or with renal failure, as well as to the recommended course of action in diabetic patients receiving oral biguanide agents.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (2): 142-150)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 10 novembre 2003; nuova stesura il 2 febbraio 2004; accettato il 6 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Giorgio Baralis

Struttura Semplice
di Emodinamica
Dipartimento di Malattie
Cardiovascolari
A.O. S. Croce e Carle
Via M. Coppino, 26
12100 Cuneo
E-mail: giorgio_baralis@
hotmail.com

Introduzione

Come parte del nostro programma di miglioramento continuo della qualità abbiamo effettuato un'ampia revisione dei dati disponibili per orientare l'aggiornamento delle nostre scelte¹ nell'acquisto del mezzo di contrasto (MdC) e delle nostre iniziative per la limitazione dei danni connessi.

Premesse chimico-farmacologiche

I MdC sono classificati in base all'osmolarità, alla struttura (monomerica o dimerica) e all'idrofilia: si possono pertanto suddividere in MdC ad alta o bassa osmolarità, in ionici monomerici, ionici dimerici, non ionici monomerici e non ionici dimerici (Tab. I). Tutti posseggono come molecola vettrice dello iodio l'anello benzoico triiodato nelle posizioni 1-3-5. I MdC contenenti un solo anello benzoico sono definiti monomerici, quelli contenenti due anelli legati (e sei atomi di iodio) sono dimerici. Oltre al numero di anelli benzoici i MdC si distinguono per la natura dei ligandi in posizione 2-4-6: se sono radicali carbossilici (che in acqua si dissociano in ione carbossilico ed idrogenione) il MdC è definito ionico; se si tratta di residui azotati non esiste la necessità di salificarli con ioni di carica opposta, il MdC è non ionico².

I MdC hanno differenti proprietà fisico-chimiche (osmolarità, viscosità, idrofilia, contenuto di ioni e pH) che ne determinano in parte la tossicità. Si suddividono in epatotropi e nefrotropi; i nefrotropi, in uso in emodinamica, non presentano tra di loro profili farmacocinetici significativamente differenti, sono tutti idrosolubili, hanno uno scarso legame alle proteine plasmatiche, sono filtrati dal glomerulo renale con la massima escrezione a 20-30 min dalla somministrazione. Il tempo di dimezzamento dei MdC nefrotropi è di circa 1-3 ore, dopo 24 ore ne viene eliminato il 70-85% della quota iniettata. Solo il 15-30% segue la via extrarenale. Nei pazienti con insufficienza renale e ridotta frazione di filtrazione l'eliminazione è rallentata e può perdurare anche per settimane³.

Farmacodinamica

A livello cardiaco i MdC hanno un'attività sull'inotropismo, sul metabolismo delle miocellule e sull'attività elettrica che varia secondo il MdC utilizzato. Vi sono effetti differenti in funzione dell'osmolarità e dell'attività calcio-sottrattiva (le prime formulazioni prevedevano infatti la presenza di EDTA che, come è noto, è un chelante del calcio: l'uso di soluzioni arricchite di calcio ha ridotto fino ad azzerare questa proprietà sottrattiva⁴).

Tabella I. Classificazione dei mezzi di contrasto.

Ionici monomerici (ionici ad alta osmolarità)
Diatrizoato (Gastrografin)
Iothalamato (Conray)
Ionici dimerici (ionici a bassa osmolarità)
Ioxaglato (Hexabrix)
Non ionici monomerici (non ionici a bassa osmolarità)
Iopamidolo (Iopamiro)
Iomeprolo (Iomeron)
Iohexolo (Omnipaque)
Ioversolo (Optiray)
Iopromide (Ultravist)
Iobitrilolo (Xenetix)
Non ionici dimerici (non ionici isosmolari)
Iodixanolo (Visipaque)

L'iniezione intravascolare di MdC ha azione inotropica negativa, più marcata con MdC calcio-sottrattivi e via via meno evidente passando ai MdC ionici fino a MdC non ionici a bassa osmolarità. Parimenti l'attività cronotropa e dromotropa negativa, in parte da azione diretta sulla membrana cellulare, in parte di origine riflessa, è più marcata con i MdC calcio-sottrattivi e sempre meno evidente con i MdC non ionici a bassa osmolarità. I MdC calcio-sottrattivi determinano anche una riduzione del metabolismo ossidativo cellulare, con una caduta dell'uptake di glucosio e lattati, effetto non dimostrabile con i MdC non ionici⁴. Per ultimo sono da ricordare gli effetti 1) sul volume intravascolare che aumenta proprio per il richiamo osmotico di liquidi dagli spazi extravascolari, la cui entità varia in funzione dell'osmolarità del mezzo utilizzato e 2) sulle resistenze periferiche che si riducono rapidamente con un'intensità decrescente passando dai MdC calcio-sottrattivi ai MdC ad elevata osmolarità fino ai MdC non ionici a bassa osmolarità.

Gli effetti complessivi emodinamici dell'iniezione a bolo intravascolare di MdC sono il frutto della triplice azione sul volume circolante, sulle resistenze periferiche e sulla performance cardiaca: sono la temporanea riduzione della pressione arteriosa, l'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra e l'aumento della portata cardiaca. I MdC calcio-sottrattivi e ad alta osmolarità determinano effetti emodinamici più marcati rispetto ai MdC isosmolari non ionici.

Gli effetti elettrofisiologici *in vivo* post-iniezione diretta intracoronarica sono più frequenti dopo iniezione in coronaria destra, sono caratterizzati dalla possibile induzione di bradicardia sinusale e blocchi atrioventricolari e da una riduzione della soglia di fibrillazione ventricolare. Anche in questo caso gli effetti dei MdC non ionici sono meno marcati⁵.

Studi clinici

Eventi avversi trombotici. Un aspetto più strettamente correlato all'attività dei cardiologi interventisti è il rapporto dei MdC con le complicanze trombotiche del-

l'angioplastica coronarica. Questo aspetto è ancora dibattuto ed i dati della letteratura non sono univoci. *In vitro* è noto che i MdC ionici posseggono una maggiore attività anticoagulante rispetto ai MdC non ionici⁶⁻⁹. Grines et al.¹⁰, nel 1996 in uno studio randomizzato su 211 pazienti, segnalano una maggiore incidenza di nuovi eventi ischemici post-angioplastica nei trattati con MdC non ionico. Stesse conclusioni sono raggiunte da Scheller et al.¹¹ che, in uno studio caso-controllo non randomizzato su 3990 pazienti sottoposti a PTCA e trattati con ioxaglato o con MdC non ionico (cinque diversi MdC monomerici e uno dimerico), segnalano un'incidenza di trombosi acuta pari a 1.3% nel gruppo MdC non ionici vs 0.3% nel gruppo ioxaglato, e di trombosi subacuta pari rispettivamente a 2.4 vs 0.7%. A 12 mesi l'endpoint combinato (rivascolarizzazione chirurgica, rivascolarizzazione del vaso responsabile, mortalità totale) era significativamente maggiore nel gruppo con MdC non ionico.

Differenti sono invece i risultati di altri studi: Aguirre et al.¹² in una metanalisi dell'endpoint combinato (morte, infarto miocardico, reintervento) su 5929 pazienti degli studi EPIC, EPILOG e CAPTURE non hanno trovato alcuna differenza significativa fra i pazienti trattati con MdC non ionico e MdC ionico. Stesse conclusioni sono raggiunte in altri studi¹³⁻¹⁵ prospettici, randomizzati e da Schröder¹⁶ che in una metanalisi di dieci studi randomizzati, su un totale di 6249 pazienti, non trova alcuna differenza sui singoli endpoint (rivascolarizzazione, morte ed infarto miocardico) nei pazienti trattati con MdC non ionico e MdC ionico. Anzi, utilizzando lo iodixanolo, MdC isosmolare, nel COURT trial¹⁷ gli eventi coronarici avversi ospedalieri sono significativamente ridotti rispetto al gruppo ioxaglato.

In sintesi non ci sono evidenze che, nell'impiego intracoronarico, i MdC non ionici si associno ad una maggiore incidenza di eventi trombotici.

Eventi avversi non renali. Le reazioni avverse sistemiche da somministrazione intravascolare dei MdC possono essere classificate in renali e non renali; queste ultime possono ulteriormente essere suddivise in acute e ritardate e in lievi, importanti e gravi¹⁸ (Tab. II). Alcune di queste reazioni sono prevedibili e correlate all'effetto chemiotossico e alla dose somministrata. Altre invece sono imprevedibili ed avvengono in pazienti predisposti: possono essere allergiche (immunomediata) o pseudoallergiche (non immunomediata); le manifestazioni cliniche sono simili e la distinzione può essere fatta solo dimostrando la presenza di anticorpi specifici e/o linfociti T attivati: ad esempio sono state dimostrate immunoglobuline E anti-ioxaglato in pazienti con storia di reazione a quel MdC¹⁹.

Esistono fattori predisponenti che aumentano l'incidenza delle reazioni avverse al MdC (Tab. III); una storia di allergia incrementa l'incidenza di reazioni avverse di un fattore 3, anamnesi positiva per una pregressa

Tabella II. Reazioni avverse ai mezzi di contrasto.

Lievi	Importanti	Gravi
Orticaria localizzata	Orticaria generalizzata	Shock
Eritema	Angioedema	Arresto respiratorio
Tremori	Edema glottide	Arresto cardiaco
	Broncospasmo	Convulsioni
	Vasculite	
	Eritema fisso da farmaci	

Tabella III. Fattori predisponenti alle reazioni avverse al mezzo di contrasto.

Fattori predisponenti per le reazioni avverse non renali
Storia di asma o broncospasmo
Storia di allergia
Pregressa reazione avversa a mezzo di contrasto
Fattori predisponenti per le reazioni avverse renali
Insufficienza renale (particolarmente la nefropatia diabetica)
Elevate dosi di mezzo di contrasto
Malattia cardiaca
Disidratazione
Malattie ematologiche e metaboliche: anemia a cellule falciformi, condizioni protrombotiche (ad esempio policitemia vera), mielomatosi, feocromocitoma
Età avanzata e neonati
Medicamenti: betabloccanti, interleuchina-2, aspirina, antinfiammatori non steroidei

reazione avversa ad un MdC ne incrementa l'incidenza di un fattore 5 (sia con MdC ad alta osmolarità che a bassa osmolarità)². Una storia di asma incrementa il rischio di reazioni a MdC di un fattore 10 con MdC ad alta osmolarità, di un fattore 6 con MdC a bassa osmolarità.

È dimostrato che l'incidenza di reazioni avverse acute non renali è intorno al 13% nei pazienti che ricevono MdC ionici ed intorno al 3% nei pazienti che ricevono MdC non ionici²⁰. Circa il 70% delle reazioni avverse avviene nei primi 5 min; secondo Katayama et al.²⁰, in assenza di fattori predisponenti, l'incidenza di reazioni avverse gravi acute è intorno allo 0.22% con MdC ionici (lo studio non prende in considerazione MdC ionici a bassa osmolarità) e dello 0.04% con MdC non ionici a bassa osmolarità. Reazioni avverse acute molto gravi (shock anafilattico) si presentano nello 0.04% con MdC ionici e nello 0.004% con MdC non ionici a bassa osmolarità²⁰.

Confrontando MdC ionici a bassa osmolarità (ioxaglato) vs MdC non ionici (iopamidolo o iodixanolo) Sutton et al.²¹, in uno studio randomizzato in doppio cieco su 2001 pazienti, hanno trovato un'incidenza di reazioni avverse non renali acute del 22.2% nel gruppo ioxaglato vs l'8.8% nel gruppo iopamidolo.

Le reazioni avverse acute fatali sono molto rare, intorno a 1 su 170 000 e non vi sono differenze secondo il MdC utilizzato².

Esistono anche reazioni avverse al MdC definite ritardate, cioè che avvengono ad almeno 1 ora dall'iniezione del MdC. Si tratta prevalentemente di cefalea, manifestazioni cutanee (orticaria, esantema maculopapulare, eritema fisso da farmaci), nausea, malessere; le reazioni cutanee ritardate al MdC avvengono fra 1 e 7 giorni dall'iniezione, ma la maggior parte nei primi 3 giorni, il meccanismo fisiopatologico è ancora ignoto, uno studio indicherebbe un ruolo dei linfociti T²².

L'incidenza segnalata di reazioni avverse ritardate è variabile in funzione del tempo e dell'attenzione con cui sono osservate, inoltre quanto maggiore è il tempo che intercorre fra l'iniezione di MdC e la reazione avversa tanto più è difficile avere la sicurezza che il sintomo sia determinato dal MdC stesso. In letteratura la frequenza di reazioni cutanee fra la prima e la ventiquattresima ora è intorno all'1-4% e non sembrano esservi differenze significative fra MdC ionici e non ionici né fra differenti ionici monomeric²³. Riguardo invece ai MdC non ionici dimerici Sutton et al.²¹ segnalano un'incidenza di reazioni cutanee ritardate del 4.2-4.3% nei pazienti trattati con iopamidolo o ioxaglato vs il 12.2% nei pazienti trattati con iodixanolo. Il dato di una maggior incidenza di reazioni cutanee ritardate nei pazienti trattati con iodixanolo non è confermato nello studio retrospettivo di Rydberg et al.²⁴ su 3408 pazienti confrontando iohexolo e iodixanolo né in quello prospettico randomizzato su 120 pazienti di Fransson et al.²⁵ confrontando ioxaglato vs iodixanolo.

Attualmente non vi sono pertanto evidenze conclusive che differenzino in termini di gravità e di frequenza le reazioni ritardate in base al MdC utilizzato.

Nei pazienti ad alto rischio di reazione anafilattoide riteniamo che l'uso di MdC iodato deve essere limitato ai casi in cui l'esame è indispensabile per risolvere una patologia grave, il mezzo scelto deve essere sempre non ionico così da ridurre il rischio di reazione avversa di 4-6 volte ed è sempre richiesta l'assistenza di un rianimatore durante l'esame.

Prevenzione degli eventi avversi non renali. L'uso di profilassi farmacologica delle reazioni al MdC in pazienti a medio/alto rischio è abituale. In un questionario compilato da 202 radiologi, membri dell'European Society of Urogenital Radiology (ESUR)²⁶, profilassi con corticosteroidi è eseguita dal 76% degli operatori, con antistaminici anti-H1 dal 37%, con antistaminici anti-H2 dal 10%. Il rationale dell'uso del corticosteroide risiede nell'aumento di produzione del C1 inibitore dell'esterasi che agisce inibendo il fattore dodicesimo attivato e la callicreina, cioè le proteasi plasmatiche che attivano la bradichinina, principale mediatore nella cascata di reazioni tipiche delle reazioni anafilattoidi.

Tuttavia l'utilità clinica dei corticosteroidi come profilassi antiallergica nei pazienti trattati con MdC non è ancora supportata da dati di letteratura univoci.

In uno studio del 1987 di Lasser et al.²⁷ su 6763 pazienti randomizzati a MdC ionico più corticosteroide vs MdC ionico senza corticosteroide si dimostra una riduzione significativa degli eventi avversi nei pretrattati con corticosteroidi, riduzione che raggiunge l'incidenza segnalata in letteratura per i MdC non ionici.

Nel caso invece di utilizzo di MdC non ionici l'utilità aggiuntiva del cortisonico è meno evidente. Lo stesso Lasser²⁸, in uno studio successivo non randomizzato su 1155 pazienti, con uso di MdC non ionico, ha trovato differenza significativa nell'incidenza di reazioni avverse nel gruppo pretrattato con corticosteroidi (1.7 vs 4.9%). Conclusioni simili sono raggiunte da Greenberger e Patterson²⁹ in uno studio prospettico su 200 pazienti ad alto rischio con storia di precedente reazione a MdC: in questo studio l'utilizzo di MdC non ionico più premedicazione con corticosteroide ed antistaminico riduce l'incidenza di reazione avversa allo 0.7%. Conclusioni differenti raggiungono Katayama et al.²⁰ che, analizzando il registro giapponese con un numero molto più elevato di pazienti (337 647 casi), non trovano alcun effetto benefico aggiuntivo con la premedicazione corticosteroidea in caso di uso di MdC non ionico.

I dati disponibili della letteratura quindi non sono univoci, come non lo è il comportamento degli operatori: così nel 2001 l'ESUR ha prodotto delle linee guida²⁶ elaborate da una commissione di esperti e discusse dai partecipanti al simposio europeo della Società (Tab. IV): visto il basso rischio e costo di un breve periodo di profilassi, si prevede l'uso precauzionale di corticosteroidi nelle categorie ad elevato rischio, tranne nei portatori di ulcera peptica attiva, di tubercolosi o di infezione sistemica. In considerazione del meccanismo d'azione del corticosteroide (legame con recettore plasmatico, migrazione nel nucleo, attivazione di sintesi di RNA-DNA-dipendente, traduzione in enzimi specifici inibitori) il trattamento secondo le linee guida deve iniziare almeno 6 ore prima della procedura interventistica.

Riguardo alla profilassi con antistaminici anti-H1 ed anti-H2 non vi sono attualmente evidenze di vantaggio nei pazienti ad alto rischio di reazioni avverse: le linee guida a tal proposito ne citano l'uso facoltativo in associazione ai corticosteroidi, sottolineando che a tal proposito le opinioni degli esperti sono differenti (Tab. IV).

In sintesi, possiamo affermare che:

- le reazioni anafilattoidi acute sono ridotte con l'uso di MdC non ionici a bassa osmolarità ed attualmente, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio, è difficilmente giustificabile l'utilizzo ancora di MdC ionici;
- nelle categorie di pazienti a rischio devono essere utilizzati i MdC non ionici;
- le reazioni avverse tardive sono generalmente meno pericolose ed indipendenti dal MdC utilizzato;
- è necessario comunque un controllo attento del paziente anche nelle ore successive all'iniezione del MdC poiché le reazioni indesiderate possono manifestarsi anche dopo alcune ore dalla procedura;

Tabella IV. Linee guida dell'European Society of Urogenital Radiology sulla prevenzione delle reazioni generalizzate al mezzo di contrasto²⁶.

- | |
|--|
| A. Fattori di rischio per reazione avversa |
| - Previa reazione generalizzata al mezzo di contrasto moderata (orticaria, broncospasmo, ipotensione moderata) o grave (convulsioni, broncospasmo severo, edema polmonare, ipotensione grave) |
| - Asma |
| - Allergia che richiede trattamento farmacologico |
| B. Per ridurre il rischio di reazioni generalizzate al mezzo di contrasto |
| - Usare mezzi di contrasto non ionici |
| C. Pretrattamento raccomandato in pazienti a rischio elevato (definiti in A) |
| - Quando si usano mezzi di contrasto ionici |
| - Quando si usano mezzi di contrasto non ionici non vi sono dati conclusivi sull'utilità della pre-medicazione |
| D. Trattamento farmacologico raccomandato |
| - Corticosteroidi: prednisolone 30 mg <i>per os</i> o metilprednisolone 32 mg <i>per os</i> 12 e 2 ore prima della somministrazione di mezzo di contrasto. I corticosteroidi non sono efficaci se somministrati meno di 6 ore prima del mezzo di contrasto |
| - Antistaminici anti-H1 ed anti-H2 possono essere usati in associazione ai corticosteroidi ma, a tal proposito, le opinioni degli esperti divergono |
| E. Ricordare per tutti i pazienti |
| - Avere un carrello con farmaci per le manovre di rianimazione in sala |
| - Osservazione dei pazienti per 20-30 min dopo la somministrazione di mezzo di contrasto |
| F. Somministrazione non intravascolare |
| - Quando è possibile un passaggio in circolo usare le stesse precauzioni della somministrazione intravascolare |

• nelle categorie a rischio è ancora consigliata la profilassi con corticosteroidi da iniziarsi almeno 6 ore prima della procedura.

Eventi avversi di tipo renale. È noto che i MdC possono determinare una forma reversibile di insufficienza renale; l'incremento della creatinina raggiunge il picco a 3-4 giorni dalla somministrazione. I criteri per la definizione di insufficienza renale indotta da MdC sono vari, attualmente si considera significativo un incremento dei valori di creatinina serica > 25% del valore basale^{30,31} o un incremento assoluto di almeno 0.5-1.5 mg/dl^{32,33}.

I meccanismi fisiopatologici sono complessi³⁴ e non ancora del tutto chiariti.

1) Vi è un effetto osmotico: i MdC sono piccole molecole filtrate liberamente dal glomerulo renale e scarsamente assorbite dai tubuli renali, pertanto la loro concentrazione nelle urine può diventare 100 volte quella plasmatica. L'elevato carico osmotico tubulare determina una riduzione della pressione netta di filtrazione glomerulare. Inoltre, dopo l'iniezione intravascolare di

MdC vi è un immediato incremento dell'escrezione urinaria di sodio ed acqua che stimola a livello della macula densa il feedback glomerulo-tubulare con una riduzione della frazione di filtrazione glomerulare. Inoltre il carico osmotico influenza direttamente il tono vasomotore agendo direttamente sulle cellule muscolari lisce ed incrementa l'attività metabolica delle cellule della porzione midollare renale determinando ipossia marcata: nei ratti è nota la necrosi MdC-indotta delle cellule della porzione ascendente dell'ansa di Henle.

2) Vi è un effetto chemiotossico diretto, evidenziato su cellule del tubulo prossimale in coltura, coinvolgente più sistemi enzimatici e la respirazione cellulare³⁵. *In vivo* è evidente una vacuolizzazione cellulare ed un incremento urinario dell'escrezione di enzimi del tubulo prossimale, massima a 24 ore dalla somministrazione del MdC anche se non sembra esservi correlazione fra entità dell'enzimuria e progressione dell'insufficienza renale.

3) Vi è un effetto emodinamico, identificato come il primo responsabile del peggioramento della funzione renale. Le cause sono da ascrivere a: a) un cambiamento della pressione intracapsulare, b) un effetto diretto sulle miocellule vascolari più una risposta al rilascio intrarenale di sostanze vasoattive, c) alterazioni della concentrazione intracellulare di calcio, d) formazione di microaggregati di eritrociti.

4) Vi è talvolta ostruzione tubulare, evidente nei pazienti affetti da mieloma, nei quali è documentata una precipitazione massiva di proteine di Bence Jones.

L'incidenza di nefropatia indotta da MdC è estremamente variabile nelle casistiche in funzione delle caratteristiche dei pazienti selezionati. Nei pazienti con normale funzione renale l'incidenza varia dallo 0 al 10% mentre in presenza di nefropatia preesistente l'incidenza varia dal 3 al 27%; solo in uno studio l'incidenza è > 50% in pazienti con nefropatia diabetica e valori medi di creatinina intorno a 5 mg/dl³¹. I fattori di rischio per l'insorgere di nefropatia da MdC sono:

- una nefropatia preesistente che, prolungando l'emivita del MdC, ne aumenta l'esposizione e gli effetti deleteri sul tessuto renale; inoltre nell'ambito delle nefropatie quella diabetica è la più soggetta. Nel 1997 McCullough et al.³⁶ trovano una correlazione diretta fra valori di clearance creatinica e possibilità di insufficienza renale acuta e/o dialisi post-somministrazione di MdC. La presenza di diabete mellito in assenza di segni di disfunzione renale è, nell'analisi di McCullough et al., un fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia da MdC;
- scompenso cardiaco e/o stato di disidratazione che determinano ridotta perfusione renale, amplificando il danno ischemico da MdC;
- l'età avanzata è di per sé un fattore di rischio per la progressiva riduzione sia della massa renale che della funzione, correlata all'invecchiamento;
- l'utilizzo concomitante di farmaci nefrotossici e/o di antinfiammatori non steroidei che modificano il meta-

bolismo delle prostaglandine renali e possono aggravare l'ischemia indotta da MdC.

Prevenzione degli eventi avversi di tipo renale. Rudnick et al.³⁷ in uno studio randomizzato in doppio cieco su 1196 pazienti non trovano vantaggi nell'uso dei MdC non ionici rispetto ai MdC ionici nei pazienti a basso rischio; tuttavia nei pazienti con creatinina > 1.5 mg/dl l'incidenza di nefropatia è ridotta dal 27 al 12% dall'uso di iohexolo e, nei pazienti con diabete, l'incidenza è ridotta dal 47.7 al 33.3%. Allo stesso modo una meta-analisi di Barrett e Carlisle³⁸, compiuta su 14 trial, dimostra che l'utilizzo di MdC non ionico è utile nei pazienti con insufficienza renale preesistente.

Nell'ambito del confronto fra MdC non ionici a bassa osmolarità è da segnalare uno studio di Chalmers e Jackson³⁹ del 1999 randomizzato su 124 pazienti consecutivi che valuta un MdC non ionico a bassa osmolarità, lo iohexolo, e un MdC non ionico isosmolare, lo iodixanolo: incremento del 25% della creatinina post-angiografia è presente nel 3.7% dei casi trattati con iodixanolo vs il 10% dei casi trattati con iohexolo.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato, prospettico, in doppio cieco, di confronto fra lo iohexolo e lo iodixanolo⁴⁰. Su 129 pazienti ad alto rischio, con valori di creatinina compresi fra 1.5 e 3.5 mg/dl, dopo l'angiografia si manifestano segni di nefropatia indotta da MdC nel 3% dei casi trattati con iodixanolo vs il 26% dei casi trattati con iohexolo con una variazione media della creatinina fra il giorno 0 e il giorno 7 di 0.07 mg/dl nel gruppo iodixanolo vs 0.24 mg/dl nel gruppo iohexolo. È difficile spiegare il motivo della minore tossicità renale dello iodixanolo: probabilmente essendo ridotto il carico osmotico anche le risposte vasoregatorie e l'ischemia midollare sono ridotte.

Le evidenze della letteratura rendono pertanto attualmente raccomandabile l'uso di iodixanolo nei pazienti con insufficienza renale, in particolare in caso di nefropatia diabetica.

L'idratazione pre e post-procedura può essere utile, *in primis* poiché può correggere una disidratazione subclinica ed inoltre perché controbilancia l'effetto diuretico osmotico del MdC e la successiva vasocostrizione da attivazione dei meccanismi di autoregolazione. I benefici dell'idratazione sono stati descritti dapprima in studi non randomizzati; successivamente, nel 1994, Solomon et al.⁴¹ in uno studio randomizzato su 78 pazienti dimostrano un vantaggio nei pazienti pre-idratati; vantaggio solo parziale, poiché ancora l'11% dei pazienti idratati sviluppa nefropatia. Stessi risultati sono raggiunti in uno studio randomizzato di Trivedi et al.⁴² del 2003 su 54 pazienti: il regime consigliato è l'idratazione a partire da almeno 12 ore prima della somministrazione di MdC, 1 ml/kg/ora da proseguire nelle 24 ore successive.

In passato per l'idratazione si utilizzavano soluzioni ipotoniche per ridurre il carico di sodio a livello tu-

bulare: un recente studio randomizzato⁴³ su 1620 pazienti che confronta l'efficacia dell'idratazione con soluzione ipotonica vs soluzione isotonica sembra dimostrare la superiorità della soluzione isotonica.

Pertanto l'idratazione, anche se riduce solo parzialmente il rischio di nefropatia, essendo una procedura semplice e con minimi rischi se effettuata con opportuna attenzione, deve essere eseguita in tutti i soggetti a rischio di nefropatia da MdC. L'associazione di idratazione e di mannitolo, un diuretico osmotico, attualmente non sembra garantire maggiori benefici, soprattutto nei pazienti diabetici con insufficienza renale⁴⁴.

Altrettanto inefficace è l'uso di aminofillina e di dopamina: uno studio del 1999 di Abizaid et al.⁴⁵, condotto su 60 pazienti randomizzati ad idratazione, idratazione più dopamina e.v., idratazione più aminofillina e.v., dimostra che né la dopamina, né l'aminofillina riducono l'incidenza di nefropatia da MdC rispetto alla sola idratazione.

L'acetilcisteina, per la capacità di ridurre il danno da radicali liberi di origine ischemica, è stata valutata in numerosi studi come farmaco per la prevenzione della nefropatia da MdC. Tepel et al.⁴⁶ nel 2000 hanno randomizzato 83 pazienti con insufficienza renale ad idratazione più acetilcisteina vs idratazione più placebo e hanno evidenziato un vantaggio a favore del gruppo trattato con acetilcisteina: infatti a 48 ore dall'angiografia nel gruppo acetilcisteina vi è una riduzione della creatinina (0.4 ± 0.4 mg/dl) e, nel gruppo con sola idratazione, vi è uno scarso incremento dei valori di creatinina (0.2 ± 0.6 mg/dl), con una differenza fra i due gruppi che diviene statisticamente significativa.

Anche Kay et al.⁴⁷ in uno studio del 2003, randomizzato in doppio cieco su 200 pazienti, trovano una riduzione della nefropatia da MdC significativa (riduzione del rischio relativo del 32%) nel gruppo acetilcisteina e il vantaggio è persistente fino a 7 giorni dopo la somministrazione del MdC.

Vi sono tuttavia altri studi che non hanno trovato benefici nella somministrazione di acetilcisteina: Briguori et al.⁴⁸, in uno studio randomizzato su 183 pazienti, evidenziano una minore incidenza di nefropatia da MdC solamente per uso di basse dosi di MdC (< 140 ml), viceversa, in caso di somministrazione di alte dosi, non è risultata alcuna differenza. Parimenti in uno studio randomizzato di Durham et al.⁴⁹ su 79 pazienti la differenza osservata fra gruppo con acetilcisteina e gruppo senza acetilcisteina (27.8 vs 42.1% nei diabetici) non è risultata significativa, in parte tuttavia in relazione alla scarsa numerosità del campione.

Una metanalisi⁵⁰ compiuta su sette studi con un totale di 805 pazienti, confrontando pazienti idratati vs pazienti idratati e trattati con acetilcisteina, evidenzia una riduzione del rischio relativo di nefropatia del 56% nel gruppo con acetilcisteina.

Recentemente è stato pubblicato uno studio di Baker et al.⁵¹ su 80 pazienti randomizzati ad idratazio-

ne vs idratazione più acetilcisteina e.v. (150 mg/kg in 500 ml di soluzione salina isotonica nei 30 min precedenti alla procedura, seguiti da 50 mg/kg in 500 ml di soluzione salina isotonica nelle 4 ore successive). Anche in questo caso vi è un vantaggio nel gruppo trattato con acetilcisteina a 48 ore e a 4 giorni. Il trattamento e.v. con acetilcisteina può essere utilizzato nel caso di angiografie indifferibili su pazienti con insufficienza renale.

In conclusione si può affermare che i dati della letteratura in proposito non sono univoci, tuttavia vi sono più evidenze a favore di un effetto protettivo dell'acetilcisteina: visti gli scarsi effetti collaterali prevalentemente gastrici e il basso costo, la somministrazione di acetilcisteina è consigliabile nei pazienti con rischio di nefropatia da MdC al dosaggio di almeno $600 \text{ mg} \times 2$ il giorno precedente e successivo all'angiografia.

Il fenoldopam è un agente dopaminergico, selettivo sui recettori DA-1 con attività vasodilatatrice sistemica e renale. A dosi sufficientemente basse da non ridurre la pressione sistemica, nel modello animale, il fenoldopam stimola la diuresi e la natriuresi. In volontari sani incrementa il flusso renale, riduce le resistenze arteriolari senza modificare la frazione di filtrazione glomerulare. Vi è un trial pilota su 51 casi randomizzati ad idratazione vs idratazione più fenoldopam⁵²: a 48 ore l'incidenza di nefropatia da MdC è del 41% nel gruppo idratazione vs il 21% nel gruppo idratazione più fenoldopam.

Attualmente le evidenze a favore del fenoldopam sono poche ed i risultati preliminari di uno studio randomizzato su 315 pazienti⁵³ non sembrano confermare l'utilità di questa molecola. In ogni caso attualmente non si possono fornire ancora indicazioni sul suo uso nella prevenzione della nefropatia da MdC.

Un ultimo aspetto da sottolineare è correlato con l'eventuale nefropatia a MdC e riguarda le precauzioni da adottare nei pazienti in terapia con metformina. La metformina è una biguanide ed è l'unico ipoglicemizzante orale che nel diabetico obeso riduce il rischio cardiovascolare⁵⁴. È escreta solamente per via renale ed ha una breve emivita; si accumula in caso di insufficienza renale⁵⁵. L'accumulo di metformina di per sé raramente provoca acidosi lattica che viceversa si manifesta frequentemente in presenza di associata ipossia tissutale⁵⁶. Condizioni che predispongano allo sviluppo di insufficienza renale richiedono la sospensione della metformina. Pertanto l'ESUR ha formulato linee guida⁵⁵ che prevedono quanto segue:

- tutti i pazienti diabetici in terapia con metformina devono dosare la creatinina serica pre-angiografia; è indicato l'uso di MdC a bassa osmolarità;
- angiografie elettive: se la creatinina è normale si può eseguire l'angiografia e la metformina deve essere sospesa nelle 48 ore successive e ripresa previo ricontrollo della creatinina serica. Se la creatinina è elevata, la metformina va sospesa e lo studio ritardato di 48 ore. Post-angiografia la metformina può essere ripresa dopo 48 ore se la creatinina è invariata;

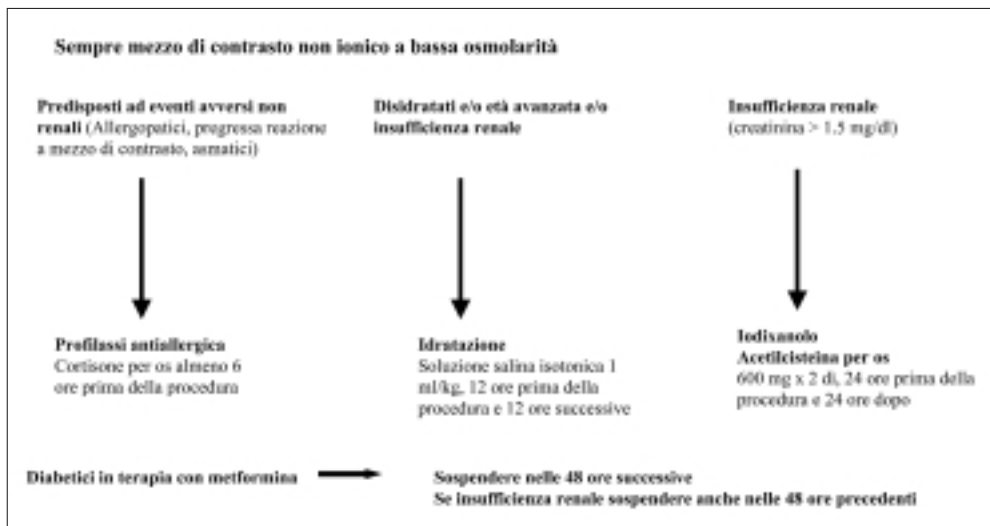


Figura 1. Mezzi di contrasto in emodinamica.

• angiografie d'emergenza: se la creatinina serica è normale l'esame si svolge con le stesse attenzioni dei casi elettivi. Se la creatinina è elevata l'operatore deve valutare il rapporto rischio/beneficio; in caso di svolgimento dell'esame la metformina va sospesa, il paziente deve essere idratato, attento monitoraggio della funzione renale, lattati, pH ed eventuale comparsa di sintomi di acidosi lattica.

Conclusioni

Alla luce di quanto esposto, valutando gli effetti complessivi dei MdC in termini di reazioni avverse sistemiche, effetti sfavorevoli pro coagulativi ed insorgenza di nefropatia da MdC possiamo concludere quanto segue (Fig. 1):

- MdC a bassa osmolarità ed isosmolari riducono sensibilmente il rischio di reazioni anafilattoidi immediate e tardive e, rispetto ai MdC ionici, non sembrano aumentare il rischio di eventi trombotici post-angioplastica coronarica;
- i MdC a bassa osmolarità riducono, nei soggetti a rischio, l'incidenza di nefropatia da MdC: lo iodixanolo, MdC isosmolare, in presenza di insufficienza renale preesistente è il MdC più indicato. La dose totale di MdC non dovrebbe superare i 5 ml/kg/creatinina serica³⁴;
- un protocollo che tenga presente le evidenze attuali della letteratura può prevedere l'uso estensivo di un MdC a bassa osmolarità non ionico, limitando l'uso di iodixanolo ai pazienti con creatinina elevata;
- nei pazienti a rischio di nefropatia da MdC è necessario eseguire un'idratazione con soluzioni isotoniche che inizi almeno 4 ore prima dell'angiografia, da proseguire nelle 24 ore successive;
- attualmente nei pazienti con creatinina serica elevata è consigliabile associare acetilcisteina *per os* nelle 24

ore precedenti e successive allo studio angiografico, al dosaggio di almeno 600 mg × 2/die *per os*. Attualmente tuttavia non vi sono studi di confronto che indichino un beneficio ulteriore dall'associazione acetilcisteina più iodixanolo;

- nei diabetici la metformina deve essere sempre sospesa nelle 48 ore successive all'esame e ripresa dopo verifica della stabilità della creatinina serica. In presenza di insufficienza renale la sospensione del farmaco deve avvenire già nelle 48 ore precedenti l'angiografia.

Riassunto

Come parte del nostro programma di miglioramento continuo della qualità abbiamo effettuato un'ampia revisione dei dati disponibili sui mezzi di contrasto per orientare le nostre scelte nell'acquisto e per ridurre i danni connessi. Abbiamo pertanto rivisto gli studi a proposito degli eventi protrombotici da mezzo di contrasto, delle reazioni anafilattoidi acute e ritardate e della nefropatia da mezzo di contrasto.

Tutti i dati confermano la superiorità dei mezzi di contrasto non ionici a bassa osmolarità. In presenza di pazienti a rischio di reazione anafilattoide abbiamo rivisto l'utilità della profilassi farmacologica antiallergica. In presenza di insufficienza renale abbiamo valutato quale mezzo di contrasto è preferibile usare, riconsiderando anche il valore dell'idratazione e gli eventuali farmaci da accompagnare. Per ultimo abbiamo posto l'attenzione sulla procedura da adottare nei pazienti diabetici in terapia con biguanidi da sottoporre ad angiografia.

Parole chiave: Cardiologia interventistica; Qualità, controllo di.

Bibliografia

1. Steffenino G, Dellavalle A, Ribichini F, et al. Quality assurance and cost control in invasive and interventional cardiology. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 1055-67.
2. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267-75.
3. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204: 297-312.
4. Hirshfeld JW Jr. Cardiovascular effects of iodinated contrast agents. *Am J Cardiol* 1990; 66: 9F-17F.
5. Missri J, Jeresaty RM. Ventricular fibrillation during coronary angiography: reduced incidence with nonionic contrast media. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 4-7.
6. Stormorken H, Skälpe IO, Testart MC. Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 1986; 21: 348-54.
7. Dawson P, Hewitt P, Mackie IJ, Machin SJ, Amin S, Bradshaw A. Contrast, coagulation and fibrinolysis. *Invest Radiol* 1986; 21: 248-52.
8. Kopko PM, Smith DC, Bull BS. Thrombin generation in nonclottable mixtures of blood and nonionic contrast agents. *Radiology* 1990; 174: 459-61.
9. Parvez Z, Vik H. Intravascular contrast media and thrombin generation. *Acta Radiol* 1994; 35: 172-5.
10. Grines CL, Schreiber TL, Savas V, et al. A randomized trial of low osmolar ionic versus nonionic contrast media in patients with myocardial infarction or unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1381-6.
11. Scheller B, Hennen B, Pohl A, Schieffer H, Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion - risk reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J* 2001; 22: 385-91.
12. Aguirre FV, Simoons ML, Ferguson JJ, et al. Impact of contrast media on clinical outcomes following percutaneous coronary interventions with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: meta-analysis of clinical trials with abciximab. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl 1): I-161.
13. Vacek JL, Hibiya K, Rosamond TL, et al. Anticoagulant effect of iohexol vs ioxaglate during cardiac catheterization. *J Invasive Cardiol* 1992; 4: 139-44.
14. Malekianpour M, Bonan R, Lesperance J, et al. Comparison of ionic and nonionic low osmolar contrast media in relation to thrombotic complications of angioplasty in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1998; 135 (Part 1): 1067-75.
15. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W, for the Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (VIP) Trial Investigators. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter, randomized, double-blind study. *Circulation* 2000; 101: 131-6.
16. Schröder R. Contrast media selection in interventional cardiology. *Journal of Clinical Basic Cardiology* 2001; 4: 245-8.
17. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101: 2172-7.
18. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. *BJU Int* 2000; 86 (Suppl 1): 1-10.
19. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209: 183-90.
20. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
21. Sutton AG, Finn P, Grech ED, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J* 2001; 141: 677-83.
22. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000; 10: 1965-75.
23. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, et al, for the Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003; 13: 181-4.
24. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiol* 1998; 39: 219-22.
25. Fransson SG, Stenport G, Andersson M. Immediate and late adverse reactions in coronary angiography. A comparison between iodixanol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1996; 37: 218-22.
26. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA, for the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001; 11: 1720-8.
27. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987; 317: 845-9.
28. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 523-6.
29. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 867-72.
30. 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: 1274-9.
31. Manske CL, Sprafka JM, Stroni JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
32. Wang A, Holclaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
33. Taliario CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 384-90.
34. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 493-503.
35. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252 (Part 2): F246-F255.
36. 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.
37. 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: 254-61.
38. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
39. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701-3.

40. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, for the Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
41. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
42. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29-C34.
43. 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.
44. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259-65.
45. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83: 260-3.
46. 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.
47. 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.
48. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
49. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-7.
50. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
51. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
52. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143: 894-903.
53. Stone GW, McCullough P, Tumlin J, et al. A prospective, randomized placebo-controlled multicenter trial evaluating fenoldopam mesylate for the prevention of contrast induced nephropathy: the CONTRAST trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl A): 83A.
54. Libby P. Metformin and vascular protection: a cardiologist's view. *Diabetes Metab* 2003; 29 (Part 2): S117-20.
55. 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.
56. Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floch M, Azoulay E. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 457-60.