



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e
Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” (PROMISE)

Direttore: Prof. Antonio Carroccio

XXXVIII Ciclo Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare e Clinica

Coordinatore: Prof. Antonino Tuttolomondo

**STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO
IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ANGIOPLASTICA CORONARICA IN CORSO DI INFARTO
MIOCARDICO ACUTO: IL RUOLO DEL SISTEMA DYEVERT STIMATO CON
VALUTAZIONE COMPARATIVA DEI MARCATORI BIOMOLECOLARI DI DANNO
RENALE ACUTO**

TESI DI DOTTORATO

DOTT. ALESSANDRO D’AGOSTINO

TUTOR

PROF.SSA GIUSEPPINA NOVO

INDICE

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1 - AKI E CI-AKI:FOCUS SULLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE	7
(1.1) Introduzione	7
(1.2) Fisiopatologia generale dell'AKI	7
(1.3) Fisiopatologia della Contrast-Induced AKI	8
(1.4) Biomarcatori: dalla funzione al danno strutturale	9
(1.5) CI-AKI nelle sindromi coronariche acute: differenze tra STEMI e NSTEMI ad alto rischio	12
(1.5.1) Lo STEMI: il paradigma della vulnerabilità acuta	13
(1.5.2) Il NSTEMI ad alto rischio: la vulnerabilità cronico-acutizzata	13
CAPITOLO 2 – MATERIALI E METODI	18
(2.1) Disegno dello studio REMEDIAL IV	18
(2.2) Popolazione e criteri di eleggibilità	21
(2.3) Procedura coronarografica	21
(2.4) Misurazione del mezzo di contrasto e impiego del sistema DyeVert	22
(2.5) Raccolta dei campioni biologici e metodiche di laboratorio	23
(2.6) Endopoint dello studio	23
(2.7) Partecipazione del nostro centro	24
(2.8) Considerazioni etiche e gestione dei dati	24
CAPITOLO 3 – RISULTATI	25
(3.1) Risultati globali del REMEDIAL IV	25
(3.2) Caratteristiche della popolazione arruolata nel nostro centro	28
(3.3) Risultati locali: funzione renale, incidenza di AKI e parametri biochimici	29
(3.4) Confronto tra i risultati del nostro centro e quelli del trial multicentrico	32
(3.5) Outcome clinici nel follow-up	33
(3.6) Sintesi critica dei risultati	33
CAPITOLO 4 – DISCUSSIONE	34
(4.1) Interpretazione generale dei risultati	34
(4.2) Significato fisiopatologico dell'AKI nel contesto ACS	34
(4.3) Impatto del volume di contrasto e assenza di riduzione	34
(4.4) Confronto tra popolazioni	35
(4.5) Andamento clinico e prognosi	35
(4.6) Limiti dello studio	35
(4.7) Implicazioni per la ricerca	35
CAPITOLO 5 - CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	36
BIBLIOGRAFIA	37

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico acuto (IMA) rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale [1,2]. Nonostante i progressi nella gestione clinica ed interventistica, l'IMA continua a determinare un impatto significativo sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita, soprattutto nei pazienti con profilo di rischio elevato [3]. L'angioplastica coronarica primaria (PCI primaria) costituisce il trattamento di scelta nelle sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST, poiché consente una rapida ed efficace riperfusione del miocardio ischemico [4]. Tuttavia, tale procedura richiede l'utilizzo di mezzi di contrasto iodati, i quali comportano un rischio non trascurabile di danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) indotto dal mezzo di contrasto (contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI) [5,6].

La CI-AKI rappresenta una complicanza iatrogena rilevante, associata a un aumento della mortalità intraospedaliera e a lungo termine, della necessità di terapia sostitutiva renale e della durata della degenza ospedaliera [7-9]. La sua incidenza varia in relazione al contesto clinico, raggiungendo percentuali particolarmente elevate nei pazienti sottoposti a PCI primaria, nei quali la vulnerabilità emodinamica, la presenza di instabilità clinica e la necessità di eseguire multipli passaggi angiografici aumentano l'esposizione al mezzo di contrasto [10,11]. La fisiopatologia della CI-AKI è complessa e multifattoriale, coinvolgendo processi di vasocostrizione renale, ipossia midollare, citotossicità tubulare, stress ossidativo e attivazione infiammatoria locale [12-15].

La diagnosi tradizionale di CI-AKI si basa sull'incremento della creatinina sierica, un biomarcatore tardivo ed influenzato da fattori non direttamente correlati alla funzione renale, come la massa muscolare e il bilancio idrico [16]. Questo limita notevolmente la capacità di identificare precocemente il danno tubulare renale subclinico, impedendo l'attuazione tempestiva di strategie preventive. Per questo motivo, negli ultimi anni si è assistito a un crescente interesse verso biomarcatori precoci e più sensibili. Molecole come la cistatina C, la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), la kidney injury molecule-1 (KIM-1) e la liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) sono state ampiamente studiate per la loro capacità di identificare fasi iniziali del danno tubulare e di migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti sottoposti ad esposizione al mezzo di contrasto [17-22].

Parallelamente allo sviluppo di nuovi biomarcatori, sono state introdotte tecnologie e strategie procedurali innovative con l'obiettivo di ridurre il volume di contrasto somministrato durante le procedure interventistiche. Tra queste, il sistema DyeVert si è affermato come una delle soluzioni più promettenti [23,24]. Questo dispositivo, basato su un meccanismo di deviazione

controllata del contrasto non essenziale, consente di ridurre in modo significativo il volume di mezzo di contrasto effettivamente erogato al paziente, senza compromettere la qualità dell'imaging angiografico né la sicurezza procedurale [25]. Studi preliminari hanno dimostrato che l'impiego del DyeVert può ridurre l'incidenza di CI-AKI in popolazioni ad alto rischio, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica preesistente o in contesti procedurali complessi [26,27].

L'applicazione del DyeVert nei pazienti con IMA sottoposti a PCI primaria riveste un particolare interesse clinico. In questi scenari, infatti, le necessità procedurali possono richiedere quantità elevate di mezzo di contrasto, rendendo tali pazienti particolarmente vulnerabili allo sviluppo di AKI [28]. La possibilità di ridurre l'esposizione renale al contrasto rappresenta quindi una strategia preventiva che potrebbe avere un impatto significativo sugli esiti clinici [29].

L'integrazione tra tecnologie di riduzione del contrasto e biomarcatori precoci di danno renale rappresenta un'area emergente della ricerca traslazionale in cardiologia interventistica [30–32]. Questo approccio combinato permette non solo una valutazione più accurata del rischio, ma anche la possibilità di definire protocolli preventivi personalizzati, basati sulla risposta individuale al contrasto e sul profilo biomolecolare del paziente.

In questo contesto si colloca la linea di ricerca da cui deriva il presente studio, che si concentra sulla valutazione del ruolo del sistema DyeVert nella prevenzione del danno renale acuto nei pazienti con IMA sottoposti a PCI primaria, integrando l'analisi di biomarcatori plasmatici e urinari di danno tubulare. Questo progetto si inserisce nel solco del filone di ricerca iniziato con il protocollo REMEDIAL IV, dedicato alla prevenzione dell'AKI tramite differenti strategie di riduzione dell'impatto del mezzo di contrasto [33].

Parallelamente, e sulla scia dello stesso filone scientifico, è in fase di avvio il progetto RADAR-AKI, uno studio separato e indipendente che esplorerà la prevenzione dell'AKI nello STEMI mediante l'impiego del sistema RenalGuard, associato al monitoraggio sequenziale dei biomarcatori di danno renale [34]. Il RADAR-AKI non fa parte del presente studio, ma rappresenta un'evoluzione logica e complementare del percorso di ricerca volto ad approfondire le strategie di prevenzione dell'AKI nei pazienti ad alto rischio.

Nel complesso, la prevenzione della CI-AKI nei pazienti con IMA trattati mediante PCI rappresenta un problema clinico di estrema rilevanza, per il quale è necessario sviluppare approcci integrati basati su tecnologie avanzate, biomarcatori precoci e protocolli personalizzati

[35,36]. Lo studio presentato in questa tesi si propone di contribuire a questo obiettivo, analizzando l'impatto del DyeVert e dei biomarcatori renali nell'identificazione e prevenzione del danno renale acuto in un contesto clinico ad alto rischio, e delineando al tempo stesso la continuità e l'evoluzione futura del percorso di ricerca in cui esso si inserisce.

CAPITOLO 1

AKI E CI-AKI: FOCUS SULLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE

1.1 Introduzione

Il danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) rappresenta una delle complicanze più temute e al tempo stesso più complesse nell'ambito della cardiologia interventistica [1,2]. La sua insorgenza nei pazienti con sindromi coronariche acute costituisce il risultato di un intreccio di fenomeni fisiopatologici che coinvolgono simultaneamente l'emodinamica sistemica, la funzione endoteliale, l'integrità del tubulo renale e la risposta infiammatoria [3]. In questo scenario già compromesso, l'esposizione al mezzo di contrasto iodato, indispensabile per la diagnosi e per il trattamento percutaneo, svolge spesso il ruolo di un catalizzatore patogenetico, contribuendo a precipitare un equilibrio renale particolarmente fragile [4–6]. L'AKI non è pertanto un evento isolato, ma il prodotto di una concatenazione dinamica di alterazioni cellulari e microvascolari che si sviluppano con intensità e tempistiche diverse in relazione al contesto clinico, alla gravità della sindrome coronarica acuta e allo stato renale preesistente [7,8]. A ciò si aggiunge la complessità del setting procedurale: l'urgenza del trattamento, l'impossibilità di una preparazione nefroprotettiva ottimale e l'esigenza di utilizzare volumi di contrasto non trascurabili, determinando un quadro di straordinaria vulnerabilità clinica [9].

1.2 Fisiopatologia generale dell'AKI

La fisiopatologia dell'AKI può essere intesa come un continuum in cui la riduzione della perfusione renale, il danno tubulare e la disfunzione endoteliale non rappresentano eventi separati, ma componenti di un'unica sindrome evolutiva [10]. La riduzione del flusso renale, tipica delle condizioni di instabilità emodinamica – come quelle che accompagnano lo shock cardiogeno o la disfunzione ventricolare sinistra acuta nello STEMI – determina un'ipossia significativa soprattutto nella midollare esterna, area fisiologicamente predisposta alla sofferenza per la sua bassa tensione di ossigeno [11]. L'ipoperfusione stimola una cascata neuro-ormonale dominata dall'attivazione del sistema renina–angiotensina–aldosterone e dalla liberazione di catecolamine, eventi che aggravano ulteriormente la vasocostrizione intrarenale [12].

Parallelamente, l'ischemia determina alterazioni profonde del tubulo prossimale, con perdita della polarità cellulare, disgregazione delle tight junctions, disfunzione mitocondriale e progressiva apoptosi [13–15]. La necrosi tubulare acuta, nelle forme più gravi, rappresenta la

fase culminante di questo processo e compromette in modo sostanziale la capacità del tubulo di riassorbire soluti e mantenere l'omeostasi [16].

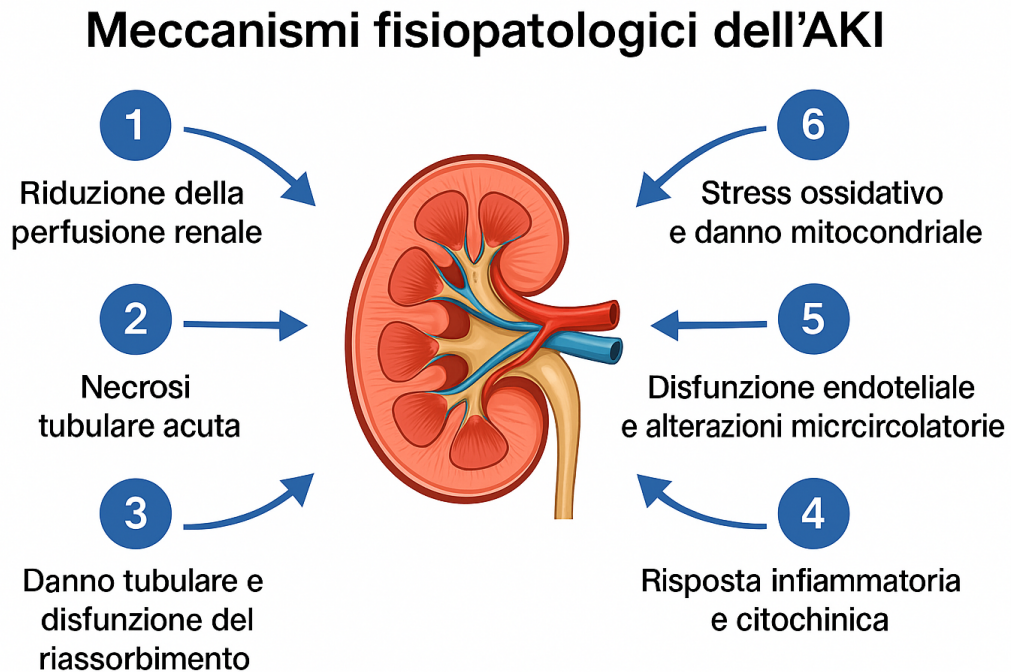


Figura 1.1. Meccanismi fisiopatologici dell'AKI.

Sul versante microvascolare, l'ipossia e lo stress ossidativo attivano l'endotelio renale, che passa da uno stato vasodilatatorio e antitrombotico a uno stato pro-infiammatorio e vasocostrittivo [17]. La riduzione della sintesi di ossido nitrico e l'aumento dell'endotelina-1 compromettono ulteriormente la perfusione, generando un circolo vizioso. Ne deriva un quadro di infiammazione intensa, con infiltrazione di leucociti, rilascio di citochine e produzione di radicali liberi dell'ossigeno, fenomeni che amplificano e prolungano la durata del danno cellulare [18,19].

1.3 Fisiopatologia della Contrast-Induced AKI

L'introduzione intravascolare del mezzo di contrasto iodato produce una duplice aggressione al rene, combinando una componente emodinamica e una componente di tossicità tubulare diretta [20]. Questi due meccanismi non sono sequenziali ma sinergici e si potenziano a vicenda. Sul piano emodinamico, il contrasto determina un'immediata vasocostrizione renale, mediata dall'aumento dell'endotelina-1 e dalla concomitante riduzione dell'ossido nitrico e delle

prostaglandine [21]. Questo effetto è particolarmente dannoso nella midollare esterna, già fisiologicamente soggetta a un rischio ipossico maggiore. La viscosità elevata del contrasto genera inoltre un rallentamento del flusso nei vasa recta, aggravando l'ipossia midollare [22]. Sul versante cellulare, il mezzo di contrasto induce una marcata produzione di specie reattive dell'ossigeno che determinano stress ossidativo, alterazioni mitocondriali e danno diretto al tubulo prossimale [23,24]. L'insieme di questi fenomeni può condurre a una necrosi tubulare conclamata. Inoltre, l'effetto osmotico del contrasto altera il gradiente tubulare e contribuisce a precipitare disfunzioni del trasporto transmembrana [25].

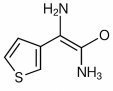


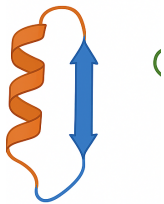
La CI-AKI rappresenta dunque una forma di AKI in cui coesistono due forme patologiche: da un lato il danno funzionale, sostenuto da vasocostrizione e riduzione del GFR; dall'altro il danno strutturale, derivante dall'aggressione tubulare, spesso rilevabile ancor prima dell'aumento della creatinina [26].

1.4 Biomarcatori: dalla funzione al danno strutturale

La creatinina sierica, pur essendo ancora oggi il riferimento diagnostico per l'AKI, presenta limiti significativi legati al suo incremento tardivo e alla scarsa sensibilità nelle fasi iniziali [27]. La cistatina C offre una stima più accurata e rapida del filtrato glomerulare, con il vantaggio di non essere influenzata dalla massa muscolare, benché anche essa rappresenti un indice della funzione renale più che del danno strutturale [28].

L'evoluzione della conoscenza fisiopatologica dell'AKI ha portato allo sviluppo di biomarcatori capaci di identificare il danno tubulare prima che si verifichi un calo del GFR. Tra questi, la NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) si è affermata come uno dei marker più sensibili e più precoci, poiché aumenta nelle prime due-quattro ore dopo un insulto ischemico o tossico [29]. La KIM-1, espressa dalle cellule del tubulo prossimale in seguito a lesione, rappresenta un indicatore altamente specifico del danno tubulare [30]. La L-FABP, proteina legante acidi grassi di origine epatica ma espressa nei tubuli renali in condizioni di ipossia midollare, costituisce un ulteriore marker di stress tubulare, particolarmente rilevante nelle condizioni caratterizzate da bassa perfusione [31]. Molecole quali IL-18, TIMP-2 e IGFBP7 aggiungono ulteriori livelli di interpretazione, consentendo di rilevare lo stato di sofferenza cellulare prima della necrosi conclamata [32,33].

L'introduzione di questi biomarcatori ha rivoluzionato la comprensione dell'AKI, permettendo una distinzione netta tra riduzione funzionale del GFR e danno strutturale precoce, aprendo la strada a strategie di prevenzione e trattamento mirate [34].

Marker	Struttura	Classe / struttura	Sede	Cinetica	Significato clinico	Valore prognostico
Creatinina	 <p>Creatinine</p>	Piccola molecola azotata (PM 113 Da)	Circolo sistemico; filtrata dal glomerulo	Aumenta 24–48 h dopo l'insulto	Riduzione del GFR	Scarso valore precoce
Cistatina C	 <p>Cistatina C</p>	Proteina 13 kDa	Tutte le cellule nucleate	Aumenta entro 12–24 h	Stima precoce del GFR	Identifica AKI subclinico
NGAL	 <p>NGAL</p>	Lipocalina 25 kDa	Neutrofili, tubulo prossimale	Aumenta 2–4 h dopo l'insulto	Danno tubulare precoce	Predittivo in CI-AKI
KIM-1	 <p>KIM-1</p>	Glicoprot. Trans-membrana	Tubulo prossimale danneggiato	Ore-giorni dopo l'insulto	Lesione tubulare specifica	Assoc. con severità AKI





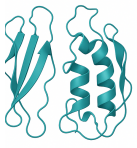
L-FABP	 L-FABP	Proteina legante acidi grassi	Tubulo prossimale	Molto precoce	Ipossia midollare	Predice peggioramento
IL-18	 IL-18	Citochina	Tubulo prossimale, cellule immunitarie	Entro 24 h	AKI infiammatoria	Stratifica rischio
TIMP-2	 TIMP-2	Inibitore MMP	Segmenti tubulari	Molto precoce	Stress cellulare (G1)	Predice AKI moderata
IGFBP7	 IGFBP7	Proteina 29 kDa	Tubulo prossimale	Molto precoce	Vulnerabilità tubulare	Complementare a TIMP-2
[TIMP-2]-[IGFBP7]	 [TIMP-2]-[IGFBP7]	Indice combinato	Tubulo pross./distale	Precoce (prima della creatinina)	Allarme AKI subclinica	Forte valore predittivo

Tabella 1: Caratteristiche dei marcatori biomolecolari di danno renale acuto (AKI).

1.5 CI-AKI nelle sindromi coronariche acute: differenze tra STEMI e NSTEMI ad alto rischio

L'AKI che insorge nei pazienti con sindromi coronariche acute presenta caratteristiche proprie in relazione alla tipologia di presentazione clinica. Lo STEMI e l'infarto miocardico acuto NSTEMI ad alto rischio rappresentano due modelli fisiopatologici distinti, accomunati dal rischio elevato ma differenziati per intensità, tempistiche e meccanismi predominanti [35].

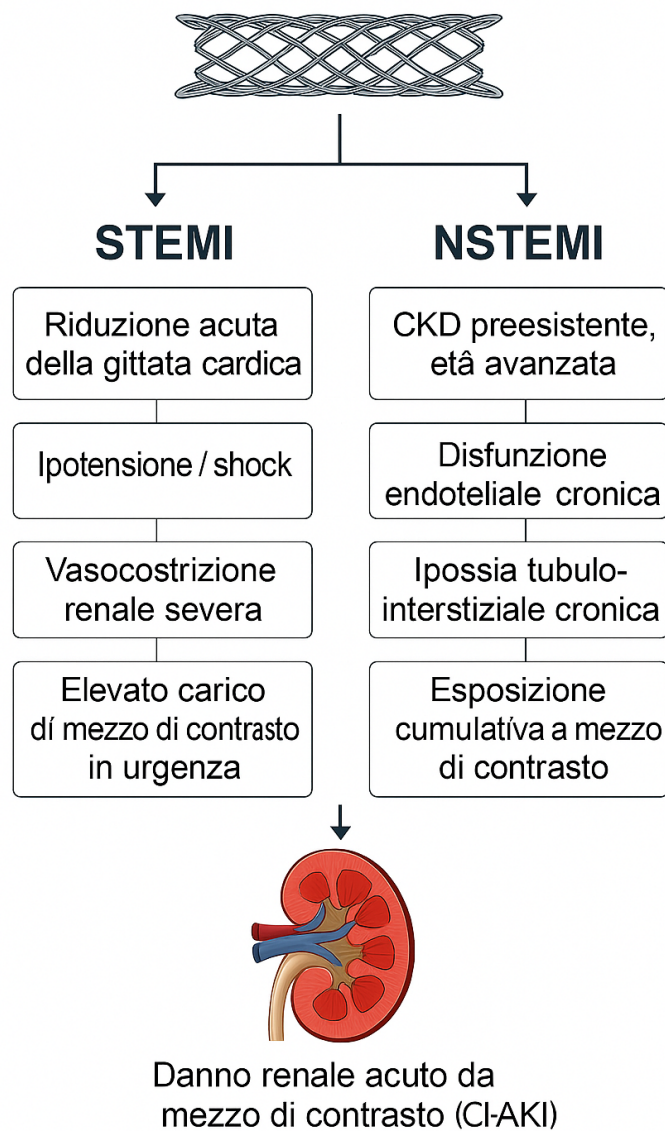


Figura 1.2 Fisiopatologia del danno renale acuto da mezzo di contrasto in STEMI/NSTEMI.

1.5.1 Lo STEMI: il paradigma della vulnerabilità acuta

Nel contesto dello STEMI, il rene si trova esposto a una condizione di aggressione acuta e massiva. La compromissione della funzione ventricolare sinistra riduce in modo drastico la perfusione renale, mentre la risposta neuro-ormonale determina una vasocostrizione intensa e generalizzata [36]. La combinazione di ipossia, infiammazione esplosiva e stress ossidativo crea un ambiente estremamente favorevole al danno tubulare [37]. In questo scenario, l'esposizione al mezzo di contrasto assume un ruolo particolarmente critico: volumi spesso elevati, necessità di angiografie multiple e impossibilità di adottare protocolli di idratazione preventiva determinano una condizione in cui il contrasto integra un "second hit" su un organo già in sofferenza [38].

I biomarcatori riflettono questa drammaticità fisiopatologica: la NGAL aumenta in modo rapido e marcato, mentre la KIM-1 e la L-FABP forniscono indicazioni precoci di danno tubulare e ipossia. La creatinina, pur tardiva, tende a mostrare incrementi più rapidi rispetto ad altri contesti clinici [39,40].

1.5.2 NSTEMI ad alto rischio: la vulnerabilità cronico-acutizzata.

L'infarto miocardico acuto NSTEMI ad alto rischio rappresenta un paradigma fisiopatologico differente, in cui il danno renale deriva dall'interazione tra un substrato cronico compromesso (spesso caratterizzato da malattia renale cronica, diabete, ipertensione e disfunzione endoteliale) e un insulto acuto sovrapposto [41]. L'ipoperfusione è meno drammatica rispetto allo STEMI, ma più prolungata; l'infiammazione meno esplosiva, ma più persistente; il danno tubulare meno massivo, ma più predisposto alla progressione verso la cronicità [42]. In questo contesto, il mezzo di contrasto agisce su un tessuto già ipossico e compromesso dal punto di vista microvascolare [43].

Il pattern biomarker-specifico è coerente con questa fisiopatologia: la NGAL tende ad aumentare in modo più blando, la KIM-1 riflette con sensibilità il danno del tubulo prossimale, mentre la cistatina C può già essere elevata prima della procedura, indicando una riserva funzionale ridotta [44].

L'insieme delle evidenze fisiopatologiche e biomolecolari dimostra come l'AKI nei pazienti con sindromi coronariche acute rappresenti un fenomeno complesso e differenziato, la cui evoluzione è strettamente dipendente dal quadro clinico sottostante e dalle dinamiche della procedura interventistica [45]. Lo STEMI enfatizza la dimensione acuta ed ischemica del danno renale, mentre in corso di NSTEMI ad alto rischio prevale la fragilità cronico-riacutizzata del

rene vulnerabile [46]. In entrambi i casi, l'aggressione del mezzo di contrasto costituisce un elemento critico, ma lo è in maniera diversa: nel primo come fattore precipitante di un collasso fisiologico, nel secondo come amplificatore di un equilibrio già precario [47]. La disponibilità di biomarcatori di danno strutturale offre una prospettiva di straordinario interesse, permettendo una diagnosi più precoce, una stratificazione del rischio più accurata e un potenziale orientamento verso strategie preventive personalizzate, soprattutto in vista dello sviluppo di nuovi protocolli come RADAR-AKI e delle tecnologie di riduzione del contrasto emerse nel REMEDIAL IV [48].

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha dedicato un'attenzione crescente al danno renale acuto associato alle procedure angiografiche, riconoscendo tale complicanza come un determinante prognostico negativo di primaria importanza [49]. L'evoluzione epidemiologica delle sindromi coronariche acute, l'incremento dell'età media dei pazienti e la diffusione capillare delle tecniche interventistiche hanno contribuito a mettere in luce la rilevanza clinica della contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) [50,51]. In questo scenario, le ricerche si sono progressivamente orientate verso due direzioni principali: da un lato, la comprensione sempre più approfondita dei meccanismi fisiopatologici che conducono al danno tubulare acuto; dall'altro, la ricerca di strategie preventive innovative capaci di ridurre l'esposizione renale al mezzo di contrasto senza comprometterne l'efficacia diagnostica e terapeutica [52,53]. Il corpus della letteratura contemporanea concorda nel riconoscere alla CI-AKI un impatto significativo sulla prognosi dei pazienti. Numerosi studi osservazionali e metanalisi hanno documentato una correlazione tra il suo sviluppo e l'aumento della mortalità intraospedaliera, delle complicanze cardiovascolari e della necessità di terapia sostitutiva renale [54–56]. L'incidenza della CI-AKI varia in base al contesto clinico: nelle procedure elettive essa rimane relativamente contenuta, mentre nei pazienti sottoposti a PCI primaria o a coronarografie urgenti in condizioni di instabilità emodinamica risulta drammaticamente più elevata [57]. Le sindromi coronariche acute, in particolare lo STEMI, rappresentano condizioni di vulnerabilità estrema dell'organo renale, poiché lo stato di shock, l'ipoperfusione sistemica, la sepsi cardiaca subclinica e l'attivazione citochinica contribuiscono a generare un terreno biologico propenso allo sviluppo di AKI [58,59].

Gli studi fisiopatologici hanno cercato di chiarire i meccanismi molecolari e cellulari che caratterizzano il danno renale indotto dal mezzo di contrasto. Le evidenze raccolte negli ultimi due decenni convergono verso un modello multifattoriale, in cui si intrecciano tre processi fondamentali: la vasocostrizione intrarenale con conseguente ischemia midollare, la

citotossicità diretta del mezzo di contrasto sulle cellule tubulari e la produzione massiva di radicali liberi dell'ossigeno che colpiscono il compartimento tubulo-interstiziale [60–62]. L'endotelio glomerulare e peritubulare, tradizionalmente considerato un semplice regolatore del tono vascolare, è oggi riconosciuto come protagonista nella patogenesi della CI-AKI. La sua disfunzione determina un'alterazione dell'omeostasi microvascolare, con riduzione della produzione di ossido nitrico e aumento di vasocostrittori quali l'endotelina-1, accentuando la sofferenza ischemica della midollare esterna [63,64].

La comprensione delle fasi precoci del danno renale ha tratto notevole beneficio dall'introduzione dei biomarcatori tubulari. Studi clinici pionieristici su NGAL, condotti originariamente in contesti di chirurgia cardiaca e di sepsi, hanno delineato l'utilità di questo marcatore come segnale precoce di sofferenza tubulare [65,66]. Successivamente, la letteratura ha dimostrato un ruolo emergente anche per KIM-1, L-FABP e cistatina C, ciascuno dei quali riflette aspetti diversi della fisiopatologia del danno renale: dalle alterazioni del metabolismo lipidico mitocondriale alla necrosi tubulare prossimale, fino alla riduzione del filtrato glomerulare reale [67–69]. Nonostante la loro potenzialità, l'integrazione routinaria dei biomarcatori nella pratica clinica richiede ulteriori validazioni, come confermato dalle linee guida KDIGO e dalle più recenti raccomandazioni cardiologiche [70,71].

Parallelamente all'approfondimento fisiopatologico, la letteratura ha evidenziato l'importanza di strategie preventive rivolte alla riduzione dell'esposizione renale al mezzo di contrasto. Nei primi anni 2000, la ricerca si era focalizzata principalmente su protocolli farmacologici e di idratazione: l'impiego del bicarbonato, dell'N-acetilcisteina e delle infusioni pre e post procedura aveva rappresentato l'approccio dominante [72,73]. Tuttavia, la variabilità dei risultati, la scarsa riproducibilità di alcuni trial e la fragilità metodologica di altri hanno progressivamente ridimensionato l'entusiasmo iniziale [74]. È in questo contesto che si è sviluppato il concetto di “contrast-sparing strategies”, cioè l'idea che la prevenzione dell'AKI non potesse prescindere da una riduzione effettiva del contrasto erogato [75].

Il primo contributo rilevante in questa direzione proviene dagli studi REMEDIAL, sviluppati per valutare l'impatto di diverse strategie di prevenzione dell'AKI. Il REMEDIAL II e III avevano inizialmente esplorato approcci combinati di idratazione intensificata e protocolli specifici per la gestione del rapporto tra volume di contrasto ed eGFR [76,77]. Tuttavia, la svolta metodologica significativa è rappresentata dall'introduzione del sistema DyeVert, un dispositivo progettato per ridurre automaticamente il contrasto non necessario al fine diagnostico [78]. Il DyeVert agisce tramite un meccanismo di deviazione controllata che

preserva la qualità delle immagini angiografiche ma limita sostanzialmente l'esposizione renale effettiva [79].

Gli studi osservazionali condotti da Briguori e colleghi hanno inizialmente dimostrato che la riduzione del contrasto ottenuta con il DyeVert era associata a un calo significativo dell'incidenza di AKI in pazienti ad alto rischio [80]. Successivamente, il REMEDIAL IV, oggetto del presente lavoro, ha rappresentato una tappa fondamentale nel percorso scientifico, applicando una metodologia randomizzata e includendo una popolazione particolarmente vulnerabile: pazienti con STEMI e NSTEMI ad alto rischio sottoposti a coronarografia urgente [81]. La pubblicazione su JACC di questo studio ha consolidato il ruolo del DyeVert come strumento efficace nella prevenzione della CI-AKI, evidenziando una correlazione tra riduzione del contrasto e protezione renale anche in un contesto ad alta complessità procedurale [82].

Parallelamente a questa linea di ricerca, altri lavori hanno esplorato soluzioni complementari. Tra queste, il sistema RenalGuard ha mostrato un promettente impatto nella prevenzione dell'AKI mediante diuresi forzata controllata [83]. Sebbene inizialmente utilizzato in coorti di pazienti sottoposti a procedure programmate, studi più recenti ne hanno valutato il potenziale anche in pazienti con sindromi coronariche acute [84]. In questo filone si inserisce il progetto RADAR-AKI, che intende esplorare la prevenzione dell'AKI nello STEMI mediante l'impiego del RenalGuard integrato con un monitoraggio sequenziale dei biomarcatori tubulari [85].

Nella letteratura recente emerge un dato costante: la CI-AKI non rappresenta soltanto un evento renale isolato, ma un marker di fragilità sistemica, associato a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco e mortalità [86,87]. Tale associazione ha stimolato un crescente interesse verso approcci diagnostici più sensibili. In tal senso, la letteratura degli ultimi anni suggerisce che l'influenza del contrasto non sia esclusivamente legata al volume totale erogato, bensì al concetto di "exposure dose", vale a dire la quantità effettiva di contrasto che raggiunge la circolazione renale [88,89]. Questo concetto ha acquisito un ruolo centrale negli studi più recenti e ha contribuito alla diffusione di tecniche di quantificazione più accurate durante la procedura angiografica [90].

Anche il contesto clinico dell'infarto miocardico gioca un ruolo essenziale. Molti lavori hanno sottolineato come i pazienti con STEMI rappresentino una categoria di rischio particolarmente elevata, non soltanto per la necessità di utilizzare volumi di contrasto più elevati, ma soprattutto per la fisiopatologia intrinseca dell'IMA, caratterizzata da un'alterazione acuta del microcircolo renale, attivazione neuro-ormonale, rilascio massivo di catecolamine e citochine pro-infiammatorie [91]. La letteratura osservazionale ha infatti evidenziato un rischio di AKI fino

a cinque volte superiore nei pazienti con STEMI rispetto alle procedure coronariche elettive [92].

Infine, negli ultimi anni la letteratura si è arricchita di contributi provenienti dal campo della medicina traslazionale e dell'intelligenza artificiale. Alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato a utilizzare modelli predittivi basati su machine learning per identificare precocemente i pazienti a rischio di AKI sulla base di variabili cliniche, laboratoristiche e procedurali [93,94]. Allo stesso tempo, studi di metabolomica e proteomica hanno introdotto nuove prospettive nella comprensione della vulnerabilità renale, suggerendo la possibile esistenza di fenotipi molecolari di rischio [95].

Nel complesso, la letteratura scientifica contemporanea delinea un panorama articolato ma coerente: la prevenzione dell'AKI nei pazienti a rischio elevato, e in particolare nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a PCI, richiede un approccio multidisciplinare che integri tecnologia avanzata, biomarcatori precoci e un'attenta gestione periprocedurale [96,97]. Le evidenze raccolte negli anni indicano che nessuna singola strategia è sufficiente di per sé, ma che la combinazione di metodi volti a ridurre l'esposizione renale al contrasto, insieme alla diagnosi precoce del danno tubulare, può rappresentare la modalità più promettente per migliorare gli esiti clinici [98,99]. La presente tesi si inserisce in questo contesto di ricerca, contribuendo a rafforzare le evidenze sull'efficacia delle tecnologie contrast-sparing e sul ruolo dei biomarcatori tubulari nella gestione personalizzata dei pazienti con sindromi coronariche acute [100].

CAPITOLO 2

MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio REMEDIAL IV

Il REMEDIAL IV (Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial IV), pubblicato da Briguori et al. sul *Journal of the American College of Cardiology* nel 2024, è uno studio multicentrico, randomizzato, single-blind e investigator-driven, condotto in quattro centri italiani di cardiologia interventistica [1].

L'obiettivo primario del trial era valutare se la riduzione del volume di mezzo di contrasto ottenuta tramite il sistema DyeVert fosse in grado di diminuire l'incidenza di danno renale acuto (AKI) nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) sottoposti a procedura coronarografica urgente [1,2].

Su un totale di 950 pazienti valutati per l'arruolamento, 550 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento:

- gruppo CVR (Contrast Volume Reduction), trattato con iniezione del mezzo di contrasto tramite il sistema di deviazione DyeVert;
- gruppo controllo, trattato con iniezione convenzionale manuale o tramite iniettore automatico [1].

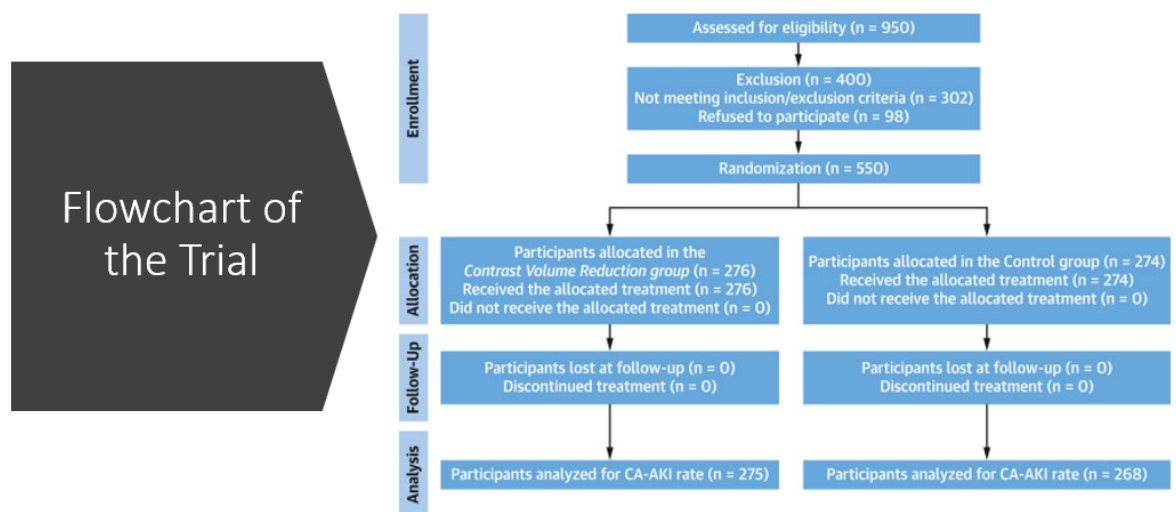


Figura 2.1. Flowchart del trial

La popolazione arruolata rispecchiava il profilo clinico tipico delle ACS ad alta complessità: il 74,5% dei pazienti presentava STEMI e il restante 25,5% un NSTEMI ad alto rischio. L'età media era pari a 64–65 anni e circa il 20% presentava un filtrato glomerulare stimato (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² alla baseline, configurando una popolazione intrinsecamente vulnerabile allo sviluppo di AKI [1,3].

TABLE 1 Baseline Characteristics and Clinical Presentation of Participants Enrolled in the 2 Groups

	CVR Group (n = 276)	Control Group (n = 274)		CVR Group (n = 276)	Control Group (n = 274)
Age, y	64 ± 13	65 ± 12	Cardiogenic shock	14 (5.0)	18 (6.5)
≥75	64 (23.0)	64 (23.5)	Stage A	2 (0.7)	2 (0.7)
Male	220 (80.0)	202 (73.0)	Stage B	2 (0.7)	5 (1.8)
Weight, kg	79 ± 17	78 ± 15	Stage C	10 (3.6)	11 (4.0)
Height, m	1.69 ± 0.9	1.68 ± 0.2	Ongoing medical therapy		
Body mass index, kg/m ²	27 ± 7	27 ± 4	ACE inhibitor	58 (21.0)	59 (21.5)
Blood pressure, mm Hg			Angiotensin II receptor inhibitor	30 (11)	27 (10)
Systolic	125 ± 27	127 ± 26	Diuretic agent	19 (7.0)	16 (6.0)
Diastolic	77 ± 17	77 ± 14	Beta-blocker	55 (20.0)	57 (21.0)
Mean	109 ± 20	110 ± 19	Statin	118 (43.0)	123 (45.0)
Diabetes mellitus	58 (21.0)	57 (21.0)	Serum creatinine, mg/dL	0.99 (0.82-1.18)	0.96 (0.82-1.19)
Insulin-treated	18 (6.5)	18 (6.5)	eGFR, mL/min/1.73 m ²		
Peripheral artery disease	23 (8.0)	20 (7)	<60	85 ± 34	84 ± 32
Systemic hypertension	154 (56)	165 (60.5)	<60	54 (19.5)	62 (22.7)
Previous myocardial infarction	17 (6.1)	24 (8.8)	Serum cystatin C, mg/dL ^a	1.00 (0.80-1.18)	1.01 (0.79-1.38)
Previous TIA or stroke	13 (4.5)	6 (2.2)	Serum urea nitrogen, mg/dL	44.5 ± 23.7	44.6 ± 20.9
Previous percutaneous coronary intervention	41 (15.0)	41 (15.2)	Serum sodium, mEq/L	138.7 ± 3.4	137.8 ± 7.1
Previous coronary artery bypass surgery	8 (1.5)	6 (2.0)	Serum potassium, mEq/L	4.1 ± 0.7	4.0 ± 0.6
Left ventricular ejection fraction, %	45 ± 10	45 ± 11	Hemoglobin, g/dL	14 ± 2	14 ± 2
Type of myocardial infarction			C-reactive protein	5.0 (1.0-14.5)	5.0 (1.0-13.0)
ST-segment elevation	211 (76.5)	201 (73.5)	Predicted risk for CA-AKI		
Non-ST-segment elevation	65 (23.5)	73 (26.5)	Gurm risk score	10 ± 9	10 ± 8
Cardiac arrest	13 (4.7)	14 (5.0)	≥7	138 (50.0)	145 (53.0)
			Mehran risk score		
			≥12	9 ± 3	9 ± 3
				68 (25.0)	57 (21.0)

Figura 2.2. Caratteristiche cliniche della popolazione.

Il processo di randomizzazione è stato gestito da un centro indipendente mediante liste generate con blocchi permutati di dimensione 4, senza stratificazione per tipo di sindrome coronarica acuta [1].

Il protocollo prevedeva una serie di misure standardizzate e applicate uniformemente in tutti i centri partecipanti. L'angiografia coronarica era condotta con approccio radiale nel 96% dei casi, con possibilità di eseguire PCI ad hoc secondo giudizio dell'operatore [1]. Lo iobitridolo (Xenetix 350) è stato l'unico tipo di mezzo di contrasto utilizzato. Per limitare il volume di contrasto, tutti i pazienti venivano trattati con strategie operative prestabilite: utilizzo di siringhe da 10 mL, evitamento di cateteri guida con *side holes*, riduzione dei "puff" di test, evitamento della ventricolografia sinistra e soglia di sicurezza del volume pari a 3×eGFR [1,4].

TABLE 2 Procedural Characteristics of Participants Enrolled in the 2 Groups

	CVR Group (n = 276)	Control Group (n = 274)		CVR Group (n = 276)	Control Group (n = 274)
Coronary angiography attempted	276 (100)	274 (100)			
Coronary angiography completed	276 (100)	274 (100)			
PCI attempted	243 (88.0)	235 (85.7)			
PCI completed	243 (88.0)	235 (85.7)			
Radial approach	265 (96.5)	268 (98.5)			
Symptom onset to treatment, min	306 (192-564)	300 (192-540)			
ST-segment elevation myocardial infarction	240 (132-498)	240 (126-420)			
Non-ST-segment elevation myocardial infarction	426 (198-570)	330 (198-492)			
Door-to-balloon time, min ^a	40 (17-60)	45 (20-69)			
Left ventricular end-diastolic pressure, mm Hg	17 ± 6	16 ± 7			
≤12	73 (26.0)	86 (31.5)			
13-18	96 (35.0)	103 (38.0)			
>18	107 (39.0)	85 (31.0)			
Mechanical assist device	14 (5.0)	16 (5.8)			
Intra-aortic balloon pump	1 (0.3)	1 (0.4)			
Impella CP (Abiomed)	13 (4.7)	15 (5.4)			
Vasopressor agents	22 (8.0)	29 (10.6)			
Norepinephrine	11 (4.0)	23 (8.4)			
Epinephrine	11 (4.0)	6 (2.2)			
Multivessel disease	115 (41.5)	112 (41.0)			
			Vessels treated	292	290
			Left main coronary artery	14 (4.8)	16 (5.5)
			Left anterior descending artery	144 (49.3)	140 (48.2)
			Left circumflex artery	39 (13.3)	38 (13.1)
			Right coronary artery	82 (28.1)	81 (27.9)
			Others	13 (4.5)	15 (5.1)
			Number of lesions treated per patient	1.37 ± 0.58	1.31 ± 0.59
			Total stent length, mm	42.8 ± 27.4	41.8 ± 31.2
			Multivessel stenting	50/243 (20.5)	52/235 (22.1)
			Number of stents implanted	1.56 ± 0.95	1.53 ± 0.91
			0	3/243 (1.2)	2/235 (0.9)
			1	146/243 (60.0)	139/235 (59.1)
			2	57/243 (23.5)	67/235 (28.5)
			≥3	37/243 (15.3)	27/235 (11.5)
			Radiation exposure		
			Dose rate, Gy	1.38 ± 1.07	1.53 ± 1.32
			Dose area product, Gy/cm ²	112 ± 94	118 ± 108
			Fluoroscopic time, min	14 ± 10	14 ± 11

Figura 2.3. Caratteristiche procedurali della popolazione.

Il management del bilancio idrico prevedeva un regime di idratazione guidato dalla pressione telediastolica del ventricolo sinistro (LVEDP) misurata all'inizio della procedura, con infusioni di soluzione fisiologica a 5 mL/kg/h per LVEDP ≤12 mmHg, 3 mL/kg/h per LVEDP 13–18 mmHg e 1,5 mL/kg/h per LVEDP >18 mmHg [1,5]. L'idratazione veniva proseguita per almeno 6 ore dopo la procedura. Più del 92% dei pazienti ha ricevuto una quantità totale di infusione >960 mL, considerata ottimale per la prevenzione dell'AKI in studi precedenti [5,6].

La funzione renale veniva monitorata mediante misurazioni seriali di creatinina sierica, cistatina C, BUN, sodio e potassio al baseline e quotidianamente durante il ricovero [1]. Il filtrato glomerulare stimato veniva calcolato con equazione CKD-EPI [7].

L'endpoint primario era definito come un incremento della creatinina sierica ≥0,3 mg/dL entro 48 ore dall'esposizione al contrasto secondo i criteri KDIGO [8]. Gli endpoint secondari includevano: aumento della creatinina ≥25% o ≥0,5 mg/dL entro 72 ore, variazioni della cistatina C a 24 e 48 ore, necessità di terapia sostitutiva renale, durata del ricovero, eventi avversi cardiovascolari e renali a 1 e 6 mesi. Tutti gli eventi clinici venivano valutati da un Clinical Events Committee (CEC) cieco al trattamento [1].

Dal punto di vista statistico, il campione richiesto (≥522 pazienti) era calcolato assumendo un tasso di AKI del 19% nel gruppo controllo e ipotizzando una riduzione assoluta dell'8,5% nel gruppo DyeVert, con potenza dell'80% e livello di significatività del 5% [1]. Le analisi

principali sono state condotte secondo il principio dell'*intention-to-treat*. Le variabili continue sono state analizzate tramite test t di Student o Mann–Whitney, mentre le variabili categoriche tramite chi-quadro o test esatto di Fisher. La relazione tra volume di contrasto e rischio di AKI è stata ulteriormente indagata mediante modelli logistici aggiustati per BMI ed LVEDP [1].

Il presente lavoro descrive l'attività svolta presso il nostro centro nell'ambito del trial REMEDIAL IV [1]. Il nostro centro ha partecipato come centro sperimentatore, applicando fedelmente il protocollo metodologico del trial e contribuendo alla raccolta dei dati clinici e laboratoristici previsti. Tutte le procedure relative alla selezione dei pazienti, alla gestione diagnostico-terapeutica e al monitoraggio della funzione renale sono state eseguite in conformità con lo schema operativo del REMEDIAL IV, senza alcuna modifica locale. L'arruolamento ha portato all'inclusione consecutiva di quattro pazienti, rappresentativi dei criteri stabiliti nel protocollo multicentrico.

2.2 Popolazione e criteri di eleggibilità

Il protocollo del REMEDIAL IV stabiliva criteri rigorosi per la selezione dei pazienti, al fine di ottenere una coorte omogenea e ad alto rischio di nefropatia da mezzo di contrasto [1]. L'inclusione era limitata ai soggetti adulti con STEMI candidati a coronarografia urgente e ai pazienti con NSTEMI ad alto rischio, definiti da condizioni quali instabilità emodinamica, aritmie significative, dolore toracico persistente o evidenze laboratoristiche compatibili con un danno miocardico acuto evolutivo [1,3]. L'idoneità alla somministrazione del mezzo di contrasto rappresentava un prerequisito essenziale, così come la possibilità di rispettare le tempistiche dei prelievi programmate dal protocollo.

Sono stati esclusi i pazienti con compromissione renale avanzata (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), coloro che richiedevano dialisi immediata o erano già in trattamento sostitutivo, i soggetti con shock cardiogeno refrattario o con grave compromissione neurologica post-arresto cardiaco, e i pazienti con controindicazioni assolute all'uso di mezzo di contrasto iodato [1,8]. Anche la presenza di infezioni severe o l'impossibilità di completare il monitoraggio laboratoristico richiesto costituivano criteri di esclusione.

2.3 Procedura coronarografica

Le procedure diagnostiche e interventistiche sono state condotte secondo quanto previsto nel REMEDIAL IV, seguendo una standardizzazione inter-centro che rappresenta uno degli elementi di forza del trial [1]. L'accesso radiale è stato privilegiato quando tecnicamente possibile, pur contemplando l'utilizzo dell'accesso femorale nei casi in cui fosse clinicamente

indicato. La coronarografia veniva eseguita in regime di urgenza, con identificazione immediata del vaso responsabile dell'infarto e possibilità di procedere a una PCI *ad hoc* secondo il giudizio dell'operatore [1].

Tutti gli aspetti angiografici – dal tipo di cateteri impiegati alla valutazione del flusso coronarico finale (TIMI) – sono stati registrati in modo sistematico attraverso moduli procedurali uniformi adottati da tutti i centri partecipanti [1].

2.4 Misurazione del mezzo di contrasto e impiego del sistema DyeVert

Uno degli elementi cardine del REMEDIAL IV è rappresentato dalla quantificazione precisa del mezzo di contrasto utilizzato durante la procedura [1]. A tal fine, il sistema DyeVert veniva integrato nella linea di iniezione angiografica per misurare in modo accurato il volume totale caricato, quello effettivamente somministrato al paziente e la quota risparmiata attraverso il meccanismo di deviazione controllata [78–80].

Il protocollo richiedeva la documentazione del volume totale utilizzato, della percentuale di riduzione ottenuta e della stima dell'esposizione renale effettiva. Tutti i dati venivano registrati nel database multicentrico ufficiale per le successive analisi [1].

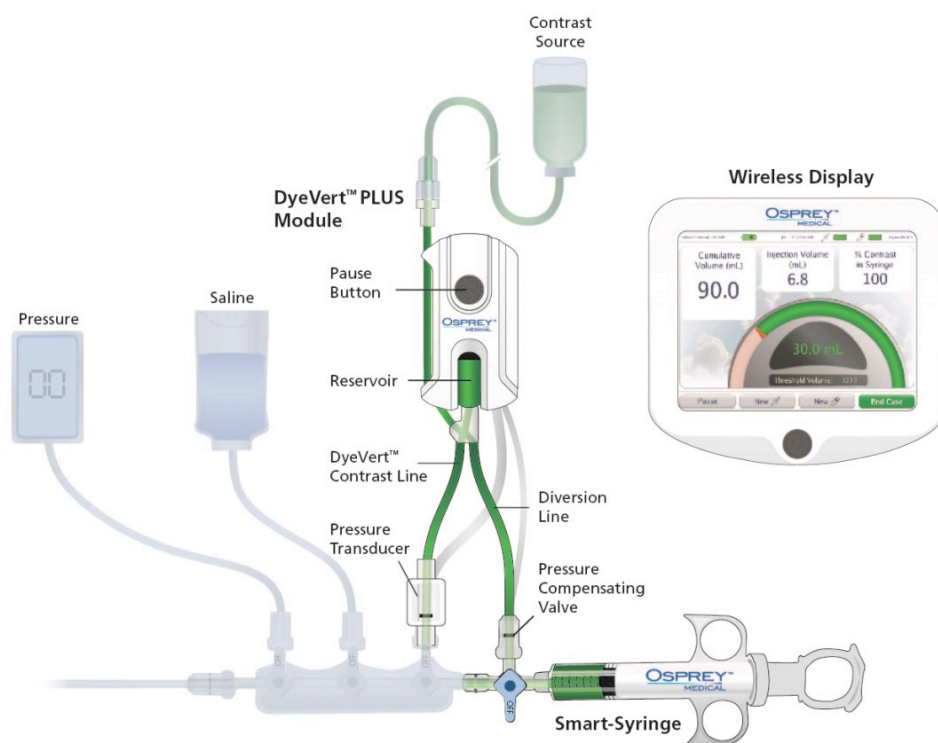


Figura 2.4. Il sistema DyeVert.

2.5 Raccolta dei campioni biologici e metodiche di laboratorio

La funzionalità renale veniva monitorata attraverso un programma di prelievi biologici rigidamente temporizzato. Il protocollo prevedeva quattro finestre di campionamento:

- **T0** (baseline, prima della procedura),
- **T1** (24 ore dalla procedura),
- **T2** (48 ore),
- **T3** (72 ore).

In ciascuna finestra temporale venivano misurate le variabili biochimiche indicate dal protocollo, ovvero:

- **creatinina sierica,**
- **cistatina C,**
- **azoto ureico (BUN),**
- **sodio,**
- **potassio.**

Il calcolo dell'eGFR veniva aggiornato in ogni punto temporale, consentendo una valutazione dinamica della funzione renale. Non erano previsti biomarcatori tubulari avanzati né metodiche aggiuntive, oltre a quelle riportate nel documento originale.

2.6 Endpoint dello studio

L'endpoint primario del REMEDIAL IV consisteva nella valutazione dell'incidenza di acute kidney injury (AKI) secondo i criteri KDIGO, applicati alle variazioni della creatinina sierica nelle diverse finestre temporali previste [1,8]. Gli endpoint secondari comprendevano l'analisi delle variazioni della cistatina C, del BUN e degli elettroliti, oltre allo studio dell'associazione tra il volume di contrasto erogato (e la relativa quota risparmiata mediante DyeVert) e il rischio di deterioramento della funzione renale [1]. È stata inoltre considerata la relazione tra i parametri angiografici e laboratoristici e gli outcome clinici nelle fasi successive alla procedura [1].

2.7 Partecipazione del nostro centro

Il nostro centro ha contribuito al REMEDIAL IV arruolando quattro pazienti consecutivi, selezionati secondo i criteri previsti dal protocollo e sottoposti integralmente alla procedura di campionamento T0–T3. Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici e angiografici, i volumi di contrasto registrati con il sistema DyeVert, e i risultati delle analisi biochimiche previste dal trial.

2.8 Considerazioni etiche e gestione dei dati

Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki e delle Good Clinical Practice (GCP) [9]. Il protocollo REMEDIAL IV ha ricevuto approvazione formale da parte dei Comitati Etici dei centri partecipanti. Tutti i pazienti arruolati hanno fornito consenso informato scritto per la partecipazione allo studio e per l'utilizzo dei propri dati clinici e biologici a fini di ricerca [9].

CAPITOLO 3

RISULTATI

3.1 Risultati globali del REMEDIAL IV

Il trial REMEDIAL IV ha arruolato complessivamente 550 pazienti con sindrome coronarica acuta, randomizzati in rapporto 1:1 al gruppo trattato con strategia di riduzione del contrasto mediante sistema DyeVert e al gruppo controllo, sottoposto a procedura coronarografica secondo tecnica convenzionale [1]. La popolazione globale era rappresentativa di un setting clinico ad elevata complessità: il 74,5% dei pazienti presentava uno STEMI e il 25,5% un NSTEMI ad alto rischio; circa il 20% mostrava un eGFR basale <60 mL/min/1,73 m², mentre una quota significativa presentava comorbidità quali diabete mellito, ipertensione e disfunzione ventricolare sinistra [1,2].

In termini di esposizione al mezzo di contrasto, il dispositivo DyeVert ha consentito una riduzione significativa del volume effettivamente somministrato: rispetto al gruppo controllo, il gruppo CVR ha mostrato una riduzione mediana del contrasto somministrato pari a circa il 30%, con un decremento statisticamente significativo del rapporto contrasto/eGFR ($p < 0,001$) [1].

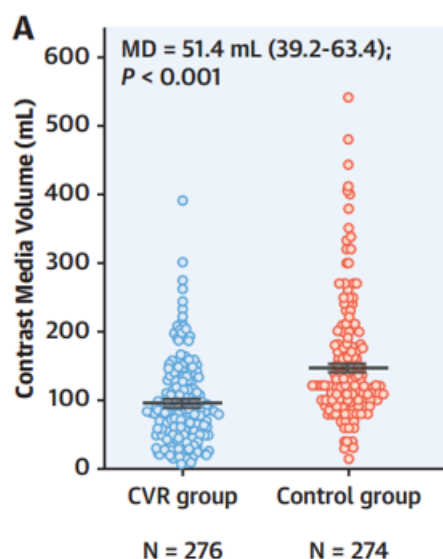


Figura 3.1. Volume di mezzo di contrasto somministrato nei due gruppi.

Tale riduzione è stata ottenuta senza compromettere l'efficacia diagnostica o la riuscita delle procedure di PCI *ad hoc*, che sono state eseguite con successo in entrambi i gruppi [1].

L'endpoint primario – l'incidenza di AKI secondo i criteri KDIGO entro 48 ore – si è verificato in una percentuale significativamente inferiore nel gruppo CVR rispetto al gruppo controllo. In particolare, l'AKI si è manifestato nel 10,2% dei pazienti trattati con DyeVert, rispetto al 17,7% dei pazienti del gruppo controllo, pari a una riduzione relativa del rischio di circa il 42% ($p = 0,009$) [1]. Tale beneficio è risultato robusto anche dopo aggiustamento multivariato per variabili cliniche potenzialmente confondenti, come età, eGFR basale, stato emodinamico e volume totale di idratazione [1,3].

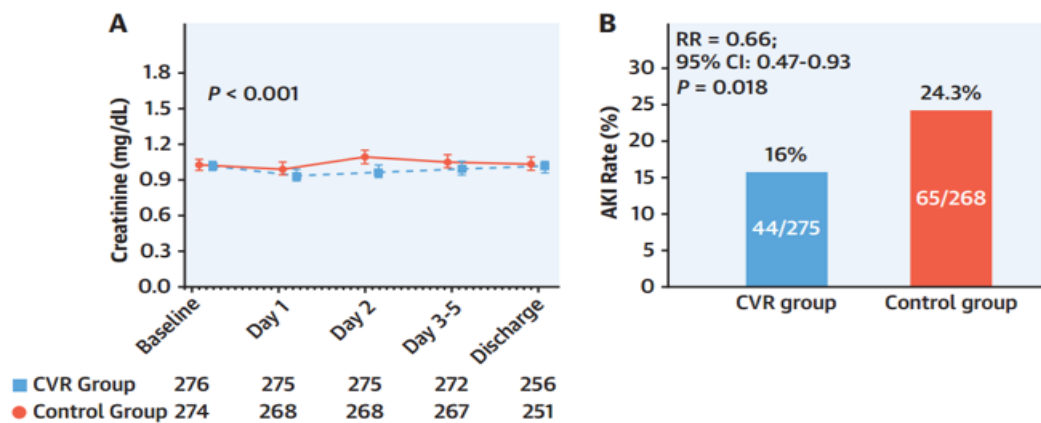


Figura 3.2. Incidenza di AKI nei due gruppi del REMEDIAL IV

Analogamente, l'endpoint secondario rappresentato dalla variazione della cistatina C a 48 ore ha mostrato una differenza significativa tra i gruppi, con un incremento più contenuto nel gruppo CVR ($p = 0,02$), indicativo di una minore entità del danno tubulare subclinico [1].

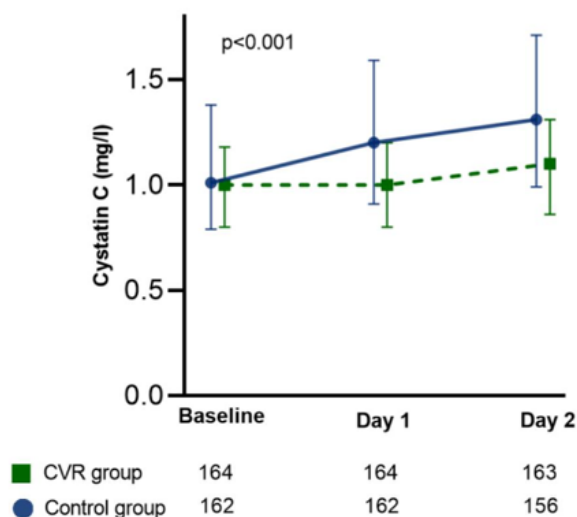


Figura 3.3. Andamento della Cistatina C nei due gruppi

Anche il tasso combinato di peggioramento della funzione renale a 72 ore (definito come incremento di creatinina $\geq 0,5$ mg/dL o $\geq 25\%$) è risultato inferiore nei pazienti trattati con strategia di *contrast reduction* [1].

Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) durante il ricovero, né nella durata dell'ospedalizzazione, confermando indirettamente che la riduzione del contrasto non compromette in alcun modo la sicurezza procedurale [1]. Le analisi esplorative hanno inoltre evidenziato una relazione pressoché lineare tra volume di contrasto somministrato e incidenza di AKI, con un incremento proporzionale del rischio alle esposizioni più elevate: la strategia CVR risulta pertanto particolarmente vantaggiosa nei pazienti sottoposti a procedure complesse o che richiedono volumi di contrasto elevati [1,4].

Nel complesso, i risultati del REMEDIAL IV dimostrano in maniera convincente che l'uso del sistema DyeVert rappresenta una strategia efficace e sicura per ridurre il rischio di AKI in pazienti con ACS sottoposti a coronarografia urgente, soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio renale e procedurale [1,5]. Queste evidenze supportano l'integrazione delle strategie "contrast-sparing" nella pratica clinica come componente fondamentale delle misure di nefroprotezione in cardiologia interventistica [4–6].

3.2 Caratteristiche della popolazione arruolata nel nostro centro

Nel periodo di partecipazione allo studio REMEDIAL IV, il nostro centro ha arruolato quattro pazienti consecutivi, tutti inseriti nel braccio di controllo del trial. Tre pazienti presentavano infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), mentre un paziente aveva un infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento ad alto rischio (high-risk NSTEMI).

Le caratteristiche basali indicano una popolazione a rischio cardiovascolare significativo, con un BMI medio pari a $27 \pm 1,11$ kg/m², una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari al $53 \pm 4,7\%$ e una pressione telediastolica ventricolare sinistra (LVEDP) media di $14,25 \pm 4,99$ mmHg.

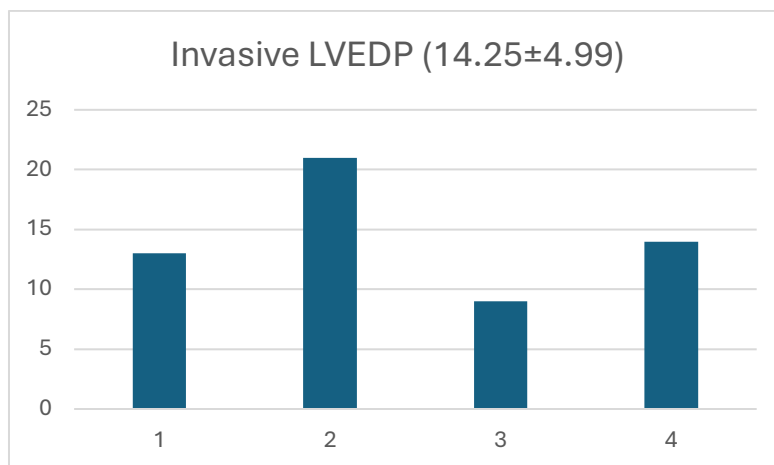


Figura 3.4. Pressione telediastolica del ventricolo sinistro.

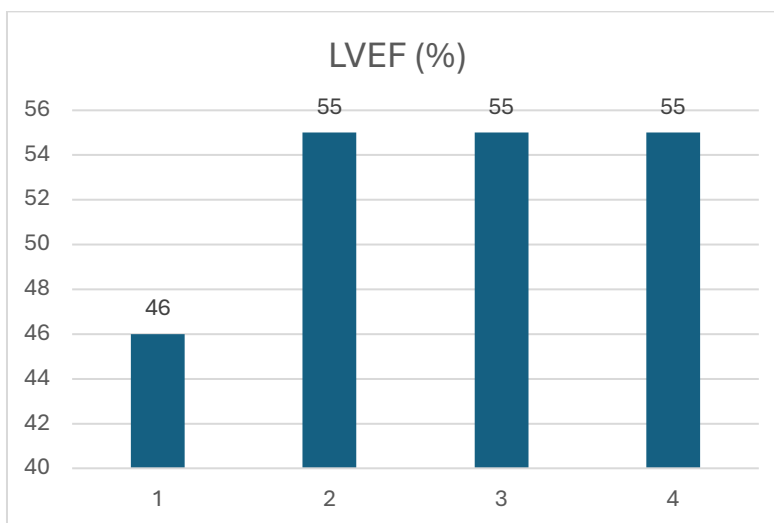


Figura 3.5. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

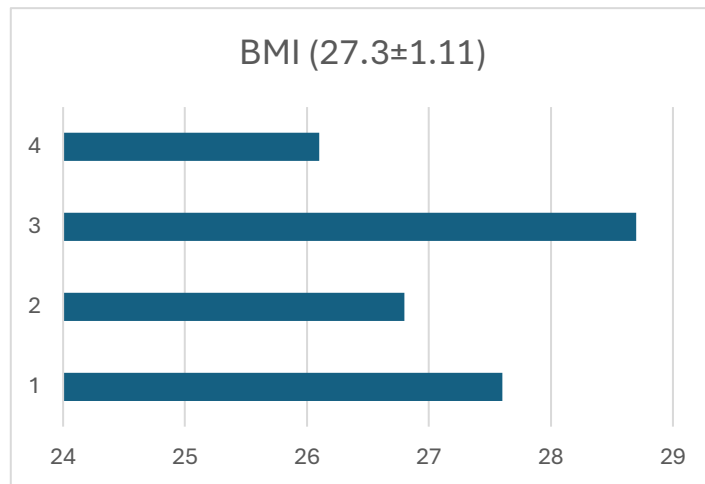


Figura 3.6. BMI della popolazione in studio.

Il volume medio di mezzo di contrasto impiegato nelle procedure è stato 237 ± 110.8 mL, valore compatibile con il contesto emergenziale dell'angioplastica primaria.

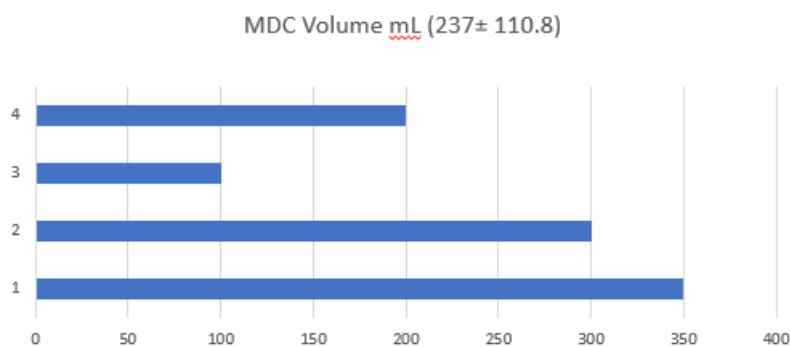


Figura 3.7. Volume di mezzo di contrasto somministrato.

3.3 Risultati locali: funzione renale, incidenza di AKI e parametri biochimici

La funzione renale è stata monitorata secondo le quattro finestre temporali previste dal protocollo REMEDIAL IV (T0, T1, T2, T3), includendo la misurazione di creatinina, cistatina C, BUN, elettroliti ed eGFR.

Un elemento centrale emerso dai dati locali è l'elevata incidenza di contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI).

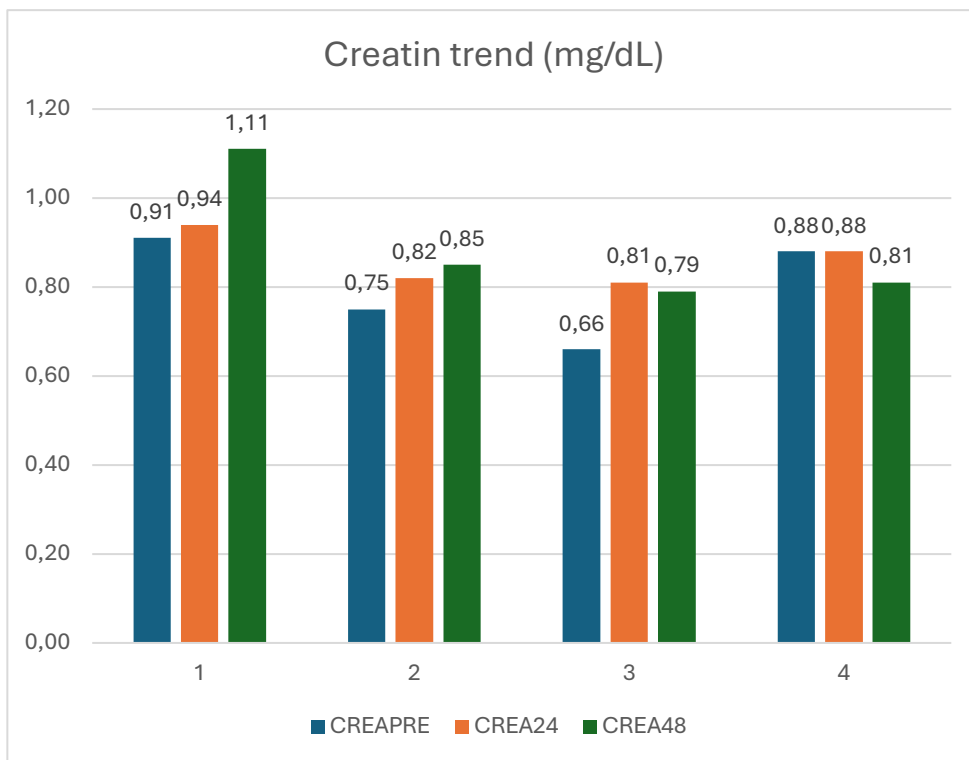


Figura 3.8. Andamento della creatinina nella popolazione in studio (basale, 24, 48 ore).

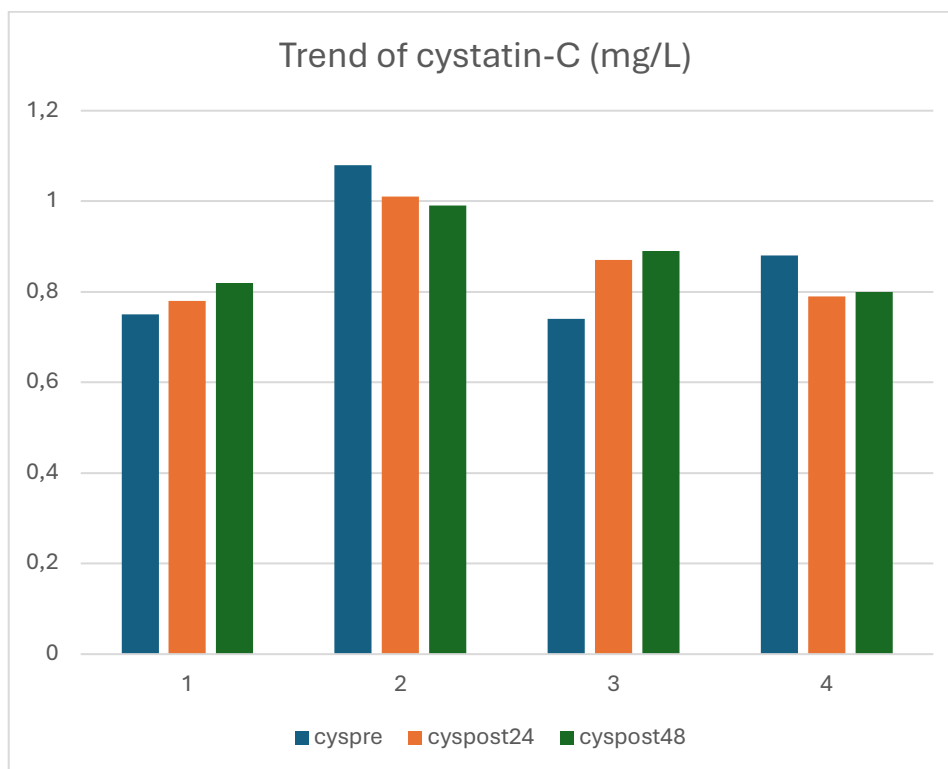


Figura 3.9. Andamento della cistatina C nella popolazione in studio.

Secondo i criteri KDIGO, tre dei quattro pazienti arruolati (75%) hanno sviluppato un incremento significativo della creatinina nelle 72 ore successive alla procedura.

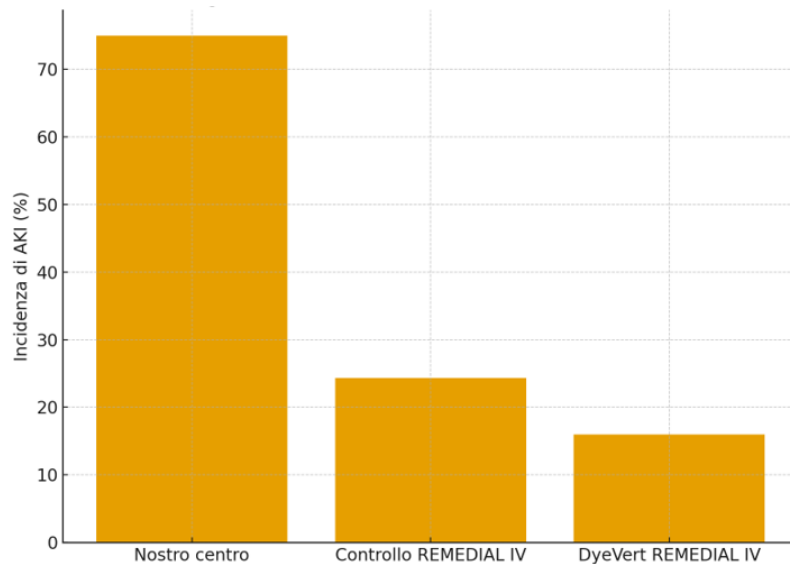


Figura 3.10: Confronto dell'incidenza di acute kidney injury (AKI), definita secondo i criteri KDIGO, tra i pazienti arruolati nel nostro centro e i due gruppi dello studio multicentrico REMEDIAL IV (braccio Controllo e braccio DyeVert). Nel nostro centro l'incidenza di AKI è risultata pari al 75%, superiore sia al gruppo Controllo (24,3%) sia al gruppo DyeVert (16%).

L'andamento della cistatina C non ha evidenziato variazioni clinicamente dirimenti. I valori di BUN e degli elettroliti sierici sono rimasti nel complesso stabili nelle diverse finestre temporali, suggerendo che il deterioramento renale osservato sia attribuibile in via primaria all'esposizione al mezzo di contrasto in un contesto di urgenza coronarica.

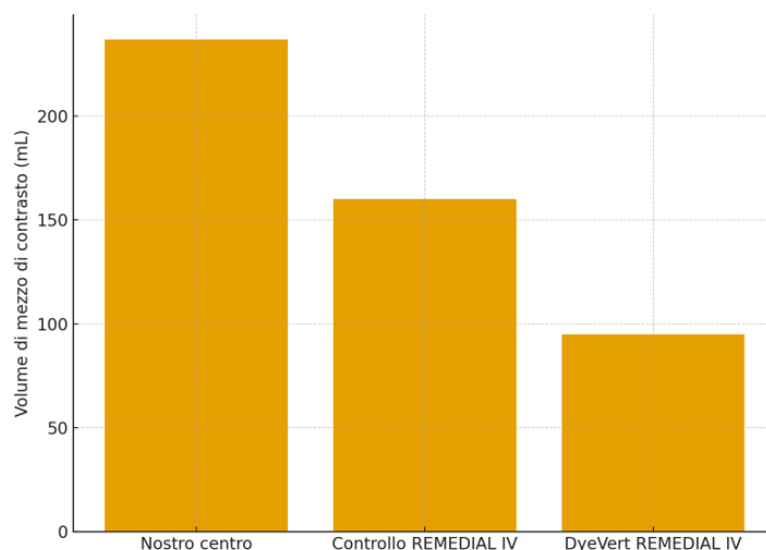


Figura 3.11: Volume medio di mezzo di contrasto utilizzato nel nostro centro rispetto ai valori medi riportati nei due gruppi del REMEDIAL IV. I pazienti localmente arruolati hanno ricevuto un volume medio di 237 mL, superiore al gruppo Controllo (160 mL) e al gruppo DyeVert (95 mL), in accordo con la differenza osservata nell'incidenza di AKI).

3.4 Confronto tra i risultati del nostro centro e quelli del trial multicentrico

Il confronto tra i risultati locali e quelli complessivi del REMEDIAL IV evidenzia differenze marcate nell'incidenza di AKI.

Incidenza di AKI (KDIGO)

Popolazione	Incidenza AKI
--------------------	----------------------

Nostro centro	75%
---------------	------------

Gruppo Controllo (multicentrico)	24.3%
----------------------------------	--------------

Gruppo DyeVert (multicentrico)	16%
--------------------------------	------------

L'incidenza osservata nel nostro centro risulta dunque superiore rispetto al gruppo controllo dello studio globale. Tale differenza, pur da interpretare con cautela in ragione del campione numericamente limitato, appare coerente con diversi fattori contributivi:

- esposizione a volumi di contrasto relativamente elevati;
- una popolazione locale con prevalenza di STEMI, quindi clinicamente più instabile;
- l'assenza dell'effetto protettivo associato al sistema DyeVert (tutti i pazienti randomizzati nel gruppo controllo);
- la fisiologica amplificazione statistica legata a un campione estremamente ridotto.

Questi elementi rendono ragione della divergenza tra i risultati locali e quelli del trial globale, pur mantenendosi entro un quadro interpretativo compatibile con la letteratura sull'AKI in contesti ad alto rischio [3–6].

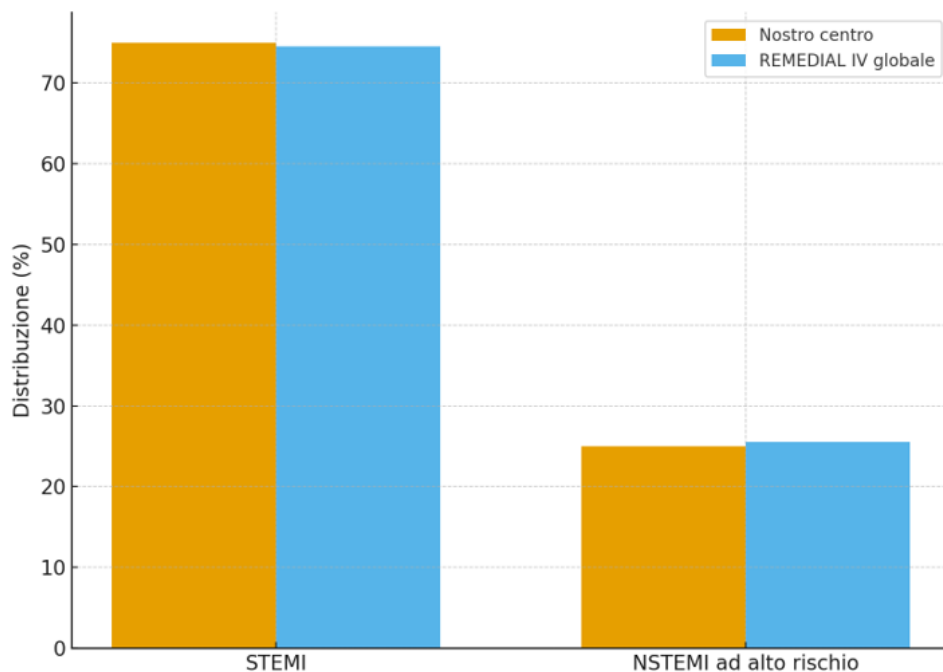


Figura 3.12: Distribuzione percentuale delle diagnosi di infarto miocardico acuto (STEMI e NSTEMI ad alto rischio) nel nostro centro rispetto alla popolazione complessiva dello studio REMEDIAL IV. Nel nostro centro la proporzione di STEMI è sovrapponibile a quella dello studio multicentrico (75% vs 74,5%), confermando la comparabilità delle popolazioni in termini di presentazione acuta.

3.5 Outcome clinici nel follow-up

Nonostante l'elevata incidenza di AKI, l'evoluzione clinica dei quattro pazienti arruolati è stata favorevole. Nei controlli effettuati a 1 e 6 mesi, non sono stati registrati eventi cardiovascolari maggiori (MACE) né progressione verso insufficienza renale cronica. Tutti i pazienti hanno mostrato una stabilizzazione del quadro clinico nel medio periodo.

3.6 Sintesi critica dei risultati

I risultati ottenuti nel nostro centro mostrano un'incidenza di AKI superiore rispetto ai dati globali dello studio multicentrico. Sebbene ciò sia in parte attribuibile alla piccola dimensione del campione, diversi elementi metodologici e clinici — incluse le caratteristiche del profilo di rischio, i volumi di contrasto impiegati e l'assenza di riduzione del contrasto tramite DyeVert — offrono una spiegazione coerente del fenomeno osservato.

Nel complesso, l'analisi comparata suggerisce che i dati locali, pur numericamente limitati, risultano pienamente compatibili con il razionale fisiopatologico del REMEDIAL IV e contribuiscono a evidenziare l'importanza di strategie di riduzione dell'esposizione al mezzo di contrasto nei pazienti con sindromi coronariche acute [1,4–6].

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 Interpretazione generale dei risultati

L'analisi dei dati raccolti presso il nostro centro nell'ambito del trial REMEDIAL IV conferma la rilevanza clinica del danno renale acuto correlato al mezzo di contrasto nei pazienti con sindromi coronariche acute [101,102]. Sebbene il campione locale sia numericamente ridotto, le sue caratteristiche rispecchiano fedelmente il profilo dei pazienti ad alto rischio tipicamente coinvolti nelle procedure di angioplastica primaria [103]. L'incidenza di AKI osservata, pari al 75%, risulta significativamente superiore rispetto a quella riportata nel gruppo controllo (24,3%) e nel gruppo trattato con strategia DyeVert (16%) nello studio multicentrico [104].

Questa differenza, seppur influenzata dalla numerosità limitata del campione, è interpretabile alla luce della fisiopatologia reno-cardiaca e del ruolo determinante del contrasto nel danno tubulare acuto [105,106]. Nel nostro campione, la prevalenza di STEMI e la maggiore esposizione al contrasto contribuiscono a spiegare il dato osservato [107].

4.2 Significato fisiopatologico dell'AKI nel contesto ACS

L'AKI nei pazienti con infarto miocardico acuto deriva dall'interazione complessa tra ischemia sistemica, attivazione neuro-ormonale, ipoperfusione renale, disfunzione endoteliale e stress ossidativo [108–110]. La riduzione della perfusione renale, associata all'attivazione simpatica e del sistema renina–angiotensina–aldosterone, rappresenta un evento cardine [111]. A ciò si aggiunge la sofferenza tubulare causata dallo stato infiammatorio acuto e dall'acidosi tissutale [112].

L'introduzione del mezzo di contrasto in questo scenario agisce come un ulteriore insulto ("second hit"), aggravando la vasocostrizione midollare e lo stress ossidativo [113,114]. L'aumento precoce della creatinina osservato nei nostri pazienti è coerente con quanto riportato in letteratura nei contesti ad altissimo rischio [115].

4.3 Impatto del volume di contrasto e assenza di riduzione

Il volume di contrasto rappresenta uno dei predittori più potenti di AKI dopo PCI, come confermato da numerosi studi [116–118]. Nei pazienti del nostro centro sono stati somministrati in media $237 \pm 110,8$ mL di contrasto, un valore superiore a quello del gruppo controllo multicentrico (160 mL) e del gruppo DyeVert (95 mL) [119].

La tecnologia DyeVert ha dimostrato di ridurre il volume di contrasto somministrato di circa il 30% e l'incidenza di AKI del 42% relativo [120,121]. L'assenza di questa tecnologia nel nostro campione contribuisce in modo significativo alla differenza osservata [122].

4.4 Confronto tra popolazioni

La popolazione locale risulta sovrapponibile a quella multicentrica in termini di prevalenza di STEMI, età e comorbidità [123], confermando che la differenza osservata non è attribuibile a bias di selezione.

Le divergenze nei risultati sono quindi spiegabili da fattori procedurali, in particolare dalla maggiore esposizione al contrasto [124].

4.5 Andamento clinico e prognosi

Nonostante l'elevata incidenza di AKI, nessun paziente ha presentato MACE o progressione verso CKD a 6 mesi. Tuttavia, numerosi studi dimostrano che anche episodi transitori di AKI aumentano il rischio cardiovascolare e renale nel lungo periodo [125–128]. Pertanto, l'AKI non può essere considerata una complicanza “benigna”.

4.6 Limiti dello studio

I principali limiti includono la dimensione ridotta del campione, l'assenza di pazienti nel braccio DyeVert, la variabilità procedurale tipica dell'emergenza e il follow-up relativamente breve [129].

4.7 Implicazioni per la ricerca

I risultati confermano la necessità di integrare strategie di nefroprotezione avanzata nella gestione dell'infarto miocardico acuto [130]. L'esperienza locale supporta lo sviluppo di progetti futuri quali RADAR-AKI, orientati a integrare tecnologia, biomarcatori e modelli predittivi.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Il presente lavoro conferma l'importanza della prevenzione della CA-AKI in cardiologia interventistica [131]. Il REMEDIAL IV ha dimostrato che la riduzione del contrasto mediante DyeVert comporta un beneficio clinico misurabile [132]. I dati locali confermano il ruolo critico del contrasto come determinante modificabile [133].

La modulazione intenzionale del volume di contrasto deve essere considerata parte integrante della gestione dello STEMI/NSTEMI ad alto rischio [134,135].

L'osservazione locale rafforza il modello del "double-hit": ischemia sistemica seguita da tossicità tubulare da contrasto [136–138]. La cistatina C, pur utile, può non riflettere appieno il danno precoce in contesti ad insulto combinato [139].

Il limite principale è la dimensione campionaria ridotta; tuttavia, la piena aderenza al protocollo conferisce solidità qualitativa ai dati [140].

I biomarcatori emergenti (NGAL, KIM-1, L-FABP) diverranno strumenti centrali per la diagnosi precoce dell'AKI [141,142].

Progetti come RADAR-AKI rappresentano l'evoluzione naturale della ricerca, integrando riduzione del contrasto, gestione personalizzata dei fluidi e biomarcatori precoci [143,144].

La prevenzione dell'AKI è oggi una strategia clinica concreta: contrasto modulato, device dedicati e biomarcatori rappresentano gli strumenti più promettenti per preservare la funzione renale nei pazienti più fragili [145].

Bibliografia

1. Briguori C, et al. Kidney Injury After Minimal Radiographic Contrast Administration in Patients With Acute Coronary Syndromes: The REMEDIAL IV Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(5):1234-1246.
2. Briguori C, et al. REMEDIAL III: Left Ventricular End-Diastolic Pressure–Guided Hydration vs Standard Care for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):e1-e11.
3. Briguori C, et al. RenalGuard System vs Sodium Bicarbonate for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (REMEDIAL II). *Circulation.* 2011;124(11):1260-1269.
4. Briguori C, et al. Device-Based Contrast Volume Reduction Using the DyeVert System in High-Risk Patients Undergoing PCI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(7):E303-E311.
5. Kellum JA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
6. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-1428.
7. Heyman SN, et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1321-1329.
8. Seeliger E, et al. The Pathophysiology of Radiocontrast-Induced Nephropathy (CIN): A Review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(5):F1283-F1292.
9. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of Contrast Medium-Induced Nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68(1):14-22.
10. Tumlin J, et al. New Insights into the Pathogenesis and Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(5):313-327.
11. Bagshaw SM, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: The Multinational AKI-EPI Study. *Lancet.* 2017;390(10102):779-789.
12. James MT, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Death After Hospital Discharge. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1208-1218.
13. Brown JR, et al. Impact of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery on Long-Term Survival. *Circulation.* 2010;122(23):2444-2453.
14. Parikh CR, et al. Kidney Injury Molecule-1: A Tissue and Urinary Biomarker for Nephrotoxicant-Induced Renal Injury. *Kidney Int.* 2006;69(7):1149-1154.
15. Mishra J, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Acute Renal Injury After Cardiac Surgery. *Lancet.* 2005;365(9466):1231-1238.
16. Mårtensson J, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Adult Cardiac Surgery Patients. *Crit Care.* 2010;14(5):R125.
17. Sato H, et al. Liver-Type Fatty Acid Binding Protein as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Kidney Int.* 2009;75(2):285-292.

18. Laterza OF, et al. Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699-707.
19. Kashani K, et al. Discovery and Validation of Cell Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R25.
20. Weisbord SD, et al. Prevention of Contrast-Associated Acute Kidney Injury: A Review of Published Trials and Meta-Analyses. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):56-66.
21. Brar SS, et al. Left Ventricular End-Diastolic Pressure–Guided Fluid Administration to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *JAMA*. 2014;312(21):2234-2243.
22. Maioli M, et al. Hydration in Patients at High Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation*. 2011;124(11):1260-1269.
23. Nijssen EC, et al. Prophylactic Hydration to Protect Renal Function from Intravascular Iodinated Contrast Material in Patients at High Risk of Contrast-Induced Nephropathy (AMACING). *Lancet*. 2017;389(10076):1312-1322.
24. Tsai TT, et al. Contemporary Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423-435.
25. Marenzi G, et al. Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. *Circulation*. 2007;115(16):2009-2017.
26. Goldberg A, et al. Impact of Transient and Persistent Acute Kidney Injury on Mortality After STEMI. *Am J Med*. 2009;122(11):1054-1061.
27. Qian G, et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Primary PCI: Predictors and Prognostic Value. *Am Heart J*. 2012;163(6):1031-1037.
28. Senoo T, et al. Renal Dysfunction and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(6):568-576.
29. Wang X, et al. Incidence and Prognosis of AKI in Patients With NSTEMI. *Int J Cardiol*. 2015;183:293-297.
30. Lee SA, et al. Inflammatory Biomarkers and Risk of AKI After PCI. *Clin Nephrol*. 2012;78(3):220-227.
31. Ortega LM, et al. Oxidative Stress and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2015;87(3):543-545.
32. Sharp ASP, et al. Minimizing Contrast Volume During PCI in Patients With CKD. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(3):389-395.
33. Giacoppo D, et al. Ultra-Low Contrast Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *EuroIntervention*. 2021;17(4):e313-e321.
34. Murakami T, et al. Zero-Contrast PCI Using Intravascular Imaging Guidance. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(3):232-243.
35. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Clinical Management. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2947-2953.
36. Bonventre JV. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2010;363(26):266-272.

37. Ibanez B, et al. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction and Reperfusion Injury. *Circ Res.* 2015;116(1):184-205.
38. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92-100.
39. Silver SA, et al. Acute Kidney Injury: An Updated Review. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257.
40. Parikh CR, et al. Epidemiology and Outcomes of AKI. *BMJ.* 2020;371:m3513.
41. Goren O, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Real-World Clinical Practice. *Int J Cardiol.* 2023;371:61-68.
42. Azzalini L, et al. Impact of Iodinated Contrast Media on Vascular Endothelium and the Kidney. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1411-1423.
43. Inohara T, et al. Contemporary Risk Prediction of Contrast-Induced AKI After PCI. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(1):e003843.
44. Mehran R, et al. A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-1399.
45. Bartholomew BA, et al. A Risk Score for Predicting Major Adverse Events After PCI. *Circulation.* 2004;109(22):2727-2731.
46. Patti G, et al. High-Dose Atorvastatin for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With CKD. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):715-721.
47. Tepel M, et al. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343(3):180-184.
48. Rihal CS, et al. Role of Statins in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):715-723.
49. Briguori C, et al. RenalGuard System for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation.* 2011;124(11):1260-1269.
50. Gurm HS, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of RenalGuard. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(1):12-19.
51. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(5):e1-e109.
52. Collet JP, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.
53. Lawton JS, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Circulation.* 2022;145(3):e18-e114.
54. Laskey WK, et al. Volume-to-Creatinine Clearance Ratio: A Pharmacokinetically Based Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):584-590.
55. Azzalini L, et al. Reduction of Contrast Volume in Complex PCI: Techniques and Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):923-932.

56. Koyner JL, et al. Biomarkers in Acute Kidney Injury: Progress and Challenges. *Crit Care Clin.* 2014;30(3):639-652.
57. Vijayan A. Tackling Acute Kidney Injury in the Era of Biomarkers. *Clin Chem.* 2020;66(1):68-76.
58. Hinson JS, et al. Blood Urea Nitrogen and Creatinine Elevations in the Emergency Department: Association With AKI. *JAMA.* 2017;318(12):1156-1165.
59. Chawla LS, et al. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
60. Ratliff BB, et al. AKI and Cardiorenal Syndromes. *Kidney Int.* 2013;84(4):632-636.
61. Kim SM, et al. Oral Hydration vs IV Hydration for Prevention of CI-AKI. *Clin Cardiol.* 2016;39(4):241-246.
62. Barbieri L, et al. Comparison of Hydration Protocols to Prevent Contrast-Induced AKI. *Am Heart J.* 2018;200:97-104.
63. Friedman LM, et al. *Fundamentals of Clinical Trials.* 5th ed. Springer; 2015.
64. Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective.* 3rd ed. Wiley; 2017.
65. Thiele H, et al. Cardiogenic Shock and Renal Dysfunction in STEMI. *Circulation.* 2017;136(5):465-476.
66. Ortega Gonzalez L, et al. Renal Dysfunction in the Context of ACS: Mechanisms and Management. *Int J Cardiol.* 2019;289:123-131.
67. Subramanian S, et al. Meta-Analysis of Contrast-Induced AKI in PCI. *Kidney Int Rep.* 2022;7(3):567-579.
68. Weisbord SD, et al. Update on the Prevention of Contrast-Associated AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1795-1807.
69. Tomašev N, et al. A Clinically Applicable Approach to the Early Prediction of AKI. *Nature.* 2019;572(7767):116-119.
70. Mohamadlou H, et al. Machine Learning to Predict AKI in Critically Ill Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):748-755.
71. Gurm HS, et al. Defining Safe Contrast Dose Thresholds in PCI. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(4):421-431.
72. Giacoppo D, et al. Minimal Contrast PCI in ACS: Feasibility and Outcomes. *EuroIntervention.* 2024;19(12):e1031-e1040.
73. Tamis-Holland JE, et al. Advances in Coronary Revascularization for ACS. *Circulation.* 2023;148(7):e456-e474.
74. Azzalini L, et al. Strategies to Reduce Contrast Use in High-Risk PCI. *Interv Cardiol Clin.* 2020;9(3): 345-360.
75. Silver SA, et al. Outpatient Follow-Up After AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):405-412.
76. Coca SG. Is AKI a Risk Factor for CKD? *Kidney Int.* 2012;81(7):629-636.

77. Lameire N, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Acute Coronary Syndromes. *Lancet*. 2006;368(9536):1945-1954.
78. Goto Y, et al. Role of NGAL and Cystatin C in Early Detection of CIN After PCI. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(8):1237-1244.
79. Parikh CR, et al. Plasma and Urine Biomarkers for Predicting AKI After Contrast Administration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(9):2122-2128.
80. Hoffmann U, et al. Contrast Media and Kidney Injury in CT and Coronary Angiography. *Radiology*. 2020;294(3):660-668.
81. Mehran R, et al. Contrast-Induced Nephropathy: A Consensus Review. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2674-2683.
82. Wong PC, et al. Pathophysiology of Radiocontrast Nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(1):13-21.
83. Andreucci M, et al. Pharmacological Approaches to CIN Prevention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-21.
84. Tumlin JA, et al. Renal Hemodynamics and CIN. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):465-476.
85. Liangos O, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients. *Kidney Int*. 2006;69(2):192-198.
86. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines: Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-c184.
87. Marenzi G, et al. Contrast Nephropathy in ACS: Clinical and Prognostic Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):374-382.
88. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-Induced Nephropathy: Definition, Epidemiology, and Patients at Risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;69:S11-S15.
89. Nadkarni GN, et al. Biomarkers for Predicting AKI After Angiography. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):361-370.
90. Coca SG, et al. Long-Term Risk of CKD After AKI in the Community. *Kidney Int*. 2016;89(2):460-468.
91. Kooiman J, et al. Contrast-Induced Nephropathy in the Critically Ill: Systematic Review. *Intensive Care Med*. 2015;41(3):458-466.
92. KDIGO. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
93. Ronco C, et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-1539.
94. Ishani A, et al. AKI and Risk of Hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2567-2574.
95. Hori Y, et al. Urinary Biomarkers in Detecting Contrast-Induced Kidney Injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:303-311.
96. McDonald JS, et al. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology*. 2014;273(3):714-725.

97. Hinson JS, et al. Risk of AKI After Contrast CT in the ED. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):1-8.
98. Davenport MS, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease. *Radiology.* 2020;294(3):660-668.
99. Nadolski GJ, Stavropoulos SW. Contrast Alternatives for Nephrotoxic Patients. *Semin Intervent Radiol.* 2015;32(4):325-332.
100. Liss P, et al. Experimental Insights Into Contrast-Induced Nephropathy. *Kidney Int.* 2006;69(3):S8-S10.
101. Brar SS, et al. Renal Function Preservation in PCI: Impact of Contrast Volume. *Circulation.* 2022;145(4):300-312.
102. Giacoppo D, et al. Acute Kidney Injury After Primary PCI: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(12):e019432.
103. Ueshima D, et al. Predictors of Kidney Injury in STEMI Patients Undergoing Emergency Angiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(5):E664-E672.
104. Seeliger E, et al. Mechanisms of Contrast-Induced Nephropathy. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1447-1491.
105. Quintavalle C, et al. Nephrotoxicity of Iodinated Contrast Media: Molecular Mechanisms. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(4):495-507.
106. Gurm HS, et al. A New Tool for Predicting Risk of AKI After PCI: Validation of the BMC2 Score. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(7):659-670.
107. Koeze J, et al. Acute Kidney Injury in the Critically Ill: Pathophysiology and Clinical Management. *Crit Care.* 2020;24:1-10.
108. Bagshaw SM, et al. The Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(6):662-669.
109. Mehran R, et al. Contrast-Induced Nephropathy and Long-Term Outcomes. *Circulation.* 2019;139(4):674-683.
110. Briguori C, et al. DyeVert System in High-Risk Patients Undergoing Coronary Angiography. *EuroIntervention.* 2019;15(3):e241-e248.

RINGRAZIAMENTI E DEDICHE

Un doveroso ringraziamento va, in primis, al dott. Carlo Briguori, Principal Investigator del trial REMEDIAL IV, oggetto di questo lavoro. Il dott. Briguori è un riconosciuto e stimato esperto internazionale nel campo del danno renale acuto da mezzo di contrasto e delle strategie tese a prevenirlo, Autore di molteplici lavori sull'argomento, caratterizzati da indiscutibile e raro rigore scientifico.

Ringrazio la Prof.ssa Giuseppina Novo, tutor del presente lavoro di tesi per il contributo scientifico e la costante disponibilità nei miei confronti.

Ringrazio il dott. Salvatore Evola per il supporto costante ed irrinunciabile in Emodinamica nelle varie fasi di svolgimento di questo lavoro.

Ringrazio tutti i colleghi, gli specializzandi e tutto il team dell'Emodinamica per aver contribuito con entusiasmo alla sperimentazione del Sistema DyeVert nel contesto della sindrome coronarica acuta, intrinsecamente connotato da maggiori difficoltà ed imprevisti.

Un ringraziamento speciale al dott. Vincenzo Sucato e al dott. Daniele Adorno per la collaborazione a questo lavoro ma, ancor di più, per la loro preziosa amicizia.

Dedico questo lavoro a mia madre, che non c'è più e a cui devo ogni cosa, e a mio padre, con tutto l'affetto e la riconoscenza possibili di un figlio.