

Dr. Mario Osorio Valero<sup>1</sup>

## Nefropatía inducida por medio de contraste endovenoso yodado

### RESUMEN

El uso de medios de contraste intravenosos en estudios radiológicos es de gran importancia; es el pilar en el que se apoyan algunos métodos de imagen como la tomografía computada multicorte (TC-MC). La calidad de los estudios obtenidos con la nueva generación de estos equipos, y las diferentes aplicaciones en múltiples áreas de la medicina, han hecho de la TC-MC uno de los métodos de imagen más usados en la práctica hospitalaria, por lo que cada vez hay un mayor número

de pacientes a los que les son realizados estudios con aplicación de un medio de contraste yodado (MCY). Por esta razón se ha incrementado también la posibilidad de que aparezcan complicaciones derivadas de la toxicidad de estos medios de contraste. Sin embargo, y a pesar de la alta frecuencia con que se usan los MCY, es poca la información del personal médico y paramédico en relación con las generalidades, los efectos colaterales y los efectos adversos relacionados. Múltiples estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones (sobre

todo el daño renal) sigue siendo frecuente. La nefropatía inducida por medios de contraste yodados (NIMCY) es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Es necesario el reconocimiento de esta complicación para disminuir la exposición injustificada de los pacientes a estudios de TC-MC que requieran medio de contraste endovenoso.

**Palabras clave:** medios de contraste yodados, nefropatía, tomografía.

*Continúa en la pág. 22*

<sup>1</sup> Del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. Coyoacán y Félix Cuevas, Col. Del Valle, 03310, México, D.F.  
Copias (copies): Dr. Mario Osorio Valero E-mail: drmario\_osorio@hotmail.com

### Introducción

En 1918 se introdujeron los medios de contraste para radiodiagnóstico, primordialmente soluciones de sodio yodado. En la década de los 50 el empleo de medios yodados de alta osmolalidad (mayor a 1500 mOsm/kg) permitía obtener una mayor calidad en las imágenes; sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad hicieron que disminuyera su uso. Se consideró a su alta osmolalidad como la causa de dichas reacciones.<sup>1</sup>

En los años 70 se crearon medios sintéticos, con base en el yodo, conocidos como medios yodados iónicos (dímeros) de baja osmolalidad (600 - <1.000 mOsm/kg). Indiscutiblemente, estos medios de contraste mostraban menos efectos colaterales; sin embargo, efectos adversos como el daño renal persistieron, aunque en menor proporción. En los años posteriores se introdujeron los medios de radiodiagnóstico no iónicos

(monómeros) de baja osmolalidad que representaron una importante reducción en la incidencia de nefropatías; esto favoreció su empleo y, en la actualidad, su uso es universal.<sup>2</sup>

Recientemente han aparecido los medios iso-osmolales (dímeros no iónicos) con una osmolalidad muy cercana a la del plasma (280-290 mOsm/kg) y se esperaba que con ello los efectos adversos fuesen menos frecuentes; sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones, sobre todo el daño renal, sigue presentándose de manera muy similar entre los medios de contraste no iónicos (monómeros) de baja osmolalidad y los medios de contraste no iónicos (dímeros) isoosmolales.<sup>3,4</sup>

Existe mayor riesgo de lesión renal relacionada con el medio de contraste yodado en los siguientes casos:<sup>5,6</sup>

- Cuando la administración del medio de contraste es por vía arterial.
- Cuando la administración del medio de contraste es intrarrenal.
- Cuando se utiliza medio de contraste iónico.

## ABSTRACT

The use of intravenous contrast media in radiological studies have a great importance. It's the pillar that's support some methods such as computed axial tomography (CAT) multi-slice. The quality of the studies obtained with the new generation of these techniques and the different applications in many areas of medicine, have

made from CAT one of the most used image methods in hospital practice; accordingly, there is a greater number of patients carried out to studies with iodinated contrast media. This is why it has also increased the possibility that appear complications arising from the toxicity of these contrast media. Despite the high frequency with the contrast media are used, information of medical and paramedical staff in connection with the generalities, side effects, and the related adverse effects is not enough.

Many studies have shown that the incidence of complications (especially kidney damage) remains frequent. The induced nephropathy (by iodinated contrast media) is the third cause of acute renal failure in hospitalized patients. It is necessary the recognition of this complication to reduce unjustified exposure of patients to CAT studies requiring intravenous contrast media.

**Key words:** iodinated contrast media, nephropathy, tomography.

- Cuando el medio de contraste usado es de alta osmolalidad.
- Cuando el medio de contraste usado es de alta viscosidad.
- Cuando se utilizan más de 140 mL por estudio.
- Cuando se aplica medio de contraste endovenoso y se han realizado estudios contrastados recientes (< de 24 horas).

El estado de la función renal previo a la administración del medio de contraste es un factor determinante en el deterioro del riñón, ya que la incidencia del daño renal es mas baja en los pacientes hospitalizados con función renal conservada; de sólo 8% en los pacientes con una creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL.<sup>7</sup>

Muchas de las reacciones adversas asociadas a los medios yodados han sido atribuidas a su osmolalidad. No obstante, los resultados de los estudios realizados han concluido que esta propiedad no es la única causante de la nefrotoxicidad.<sup>5</sup> Richard Solomon, en una revisión del papel desempeñado por la osmolalidad en la incidencia de nefropatías inducidas por medios de contraste yodados (NIMCY) concluyó que la osmolalidad, por sí sola, no explica el daño renal.<sup>9</sup>

En pacientes con riesgo bajo o moderado no existe diferencia entre el uso de medios de contraste de baja osmolalidad y medios de contraste isoosmolales,<sup>8</sup> por lo que no se justifica el empleo cotidiano y generalizado de medios de contraste isoosmolales que representan un alto costo económico.

La explicación de por qué no existe una marcada diferencia entre medios de baja osmolalidad y medios isoosmolales se debe a que estos últimos, aunque muestran una osmolalidad similar al plasma, son mucho

más viscosos y conllevan a congestión capilar con daño renal secundario.<sup>9</sup>

En lo que a ionicidad se refiere los medios de contraste no iónicos presentan menor incidencia de nefropatía que los medios de contraste iónicos. Así mismo, los medios de contraste iónicos se asocian con una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad debidas al incremento en la liberación de histamina y triptasa.

Se han estudiado otras características de los medios de contraste como la hidrofilia; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes y se ha determinado que no existe una propiedad única a la que se pueda atribuir el daño renal.

## Definición

Hoy día la NIMCY constituye un importante problema debido a la alta frecuencia con que se realizan estudios de imagen como las angiografías o las tomografías computadas. La definición más comúnmente aceptada de este efecto es la de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital mencionada en las guías de administración de medios de contraste radiodiagnóstico:

“Elevación absoluta de la creatinina sérica igual o mayor de 0.5 mg/dL sobre el nivel basal o la elevación relativa de la creatinina sérica igual o mayor a 25% sobre el nivel basal (cuando el valor basal es menor a 1.5 mg/dL) durante las 48 horas posteriores a la inyección de medio de contraste y en ausencia de otra causa que explique el deterioro en la función renal”.<sup>10</sup>

Un dato importante es que la NIMCY es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Por otra parte, muestra una mayor incidencia en pacientes hospitalizados cuando la aplicación del medio de contraste se asocia con otros factores con-

comitantes como: cirugías, bajo volumen sanguíneo y uso de antiinflamatorios no esteroides.<sup>11-12</sup>

## **Fisiopatología**

El consenso general de los investigadores, en relación con el daño renal asociado a la exposición a medios de contraste yodados de radiodiagnóstico, es que éste es de carácter "multifactorial".

Son 3 los mecanismos principales asociados con la incidencia de NIMCY:

*Isquemia medular.* El medio de contraste genera vasoconstricción con aumento de la resistencia vascular disminuyendo el flujo sanguíneo. Asimismo, al haber un flujo con una mayor viscosidad debido a la alta carga de solutos del medio de contraste, se produce un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno que incrementa la entrega de sodio y cloro al asa de Henle (en donde las porciones ascendentes son gruesas y hay dificultad para el paso del oxígeno). Por lo tanto se incrementa el consumo de oxígeno y disminuye el intercambio en un órgano que ya de por sí mantiene una tasa metabólica muy alta.<sup>13,14</sup>

*Citotoxicidad directa.* Se ha señalado la producción de daño celular directo, producido por el propio medio de contraste, en la génesis de la nefropatía.<sup>15</sup> Al estar el medio de contraste en contacto con células del túbulo contorneado proximal se altera su metabolismo celular y se produce hipoxia, liberación de mediadores endógenos como aminas vasoactivas, proteasas plasmáticas y metabolitos del ácido araquidónico.<sup>13</sup>

*Obstrucción tubular.* Los medios de contraste aumentan la excreción de uratos y, en presencia de deshidratación, estos se precipitan y producen obstrucción intratubular.<sup>13</sup>

Estudios más recientes proponen una nueva explicación y crean nuevas expectativas acerca del manejo y la profilaxis de este efecto frecuente. Yano y sus colaboradores han demostrado que las células muertas por la exposición al medio de contraste sufrieron una apoptosis acelerada,<sup>16</sup> lo que se demuestra por el incremento en la captación de isotiocianato marcado con annexin V, mismo que se liga específicamente a la fosfatidilserina, una proteína componente de la capa interna de la membrana celular que se desplaza hacia la capa externa durante los estados iniciales de la apoptosis así como por la fragmentación de ADN observada mediante electroforesis.<sup>17</sup>

Se ha observado que algunos medios influyen directamente en el balance existente entre las proteínas estimuladoras e inhibitoras de la apoptosis. Las proteínas de la familia Bcl-2 son inhibitoras de la apoptosis mientras que las proteínas Bax la estimulan. Los medios de contraste crean un desequilibrio en las concentraciones de ambos tipos de proteína: disminu-

ción en la cantidad de proteína Bcl-2 e incremento de las proteínas Bax.<sup>17</sup> El modo por el cual algunos medios de contraste crean este desbalance parece estar en relación directa con la interferencia que producen en el sistema de fosforilación del Akt mediada por AMP-c. Al existir dicho desbalance se despolariza la membrana mitocondrial y se libera citocromo c que se une al factor activador de la apoptosis-1, éste degrada la procaspasa-9 a caspasa-9 que cataliza el paso de procaspasa-3 a caspasa-3: enzima que fragmenta el ADN cromosómico.<sup>17</sup>

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para el desarrollo de NIMCY<sup>18</sup> se pueden dividir en 2 categorías:

- Factores no modificables directamente ligados al estado físico del paciente:
  - Diabetes mellitus tipo I
  - Edad > 75 años
  - Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
  - Insuficiencia cardiaca
  - Cirrosis
  - Trasplante renal
  - Mieloma múltiple
  - Infarto agudo del miocardio
  - Síndrome nefrótico
- Factores modificables relacionados con el estado físico del paciente, pero también con el manejo médico y la realización del estudio radiológico:
  - Deshidratación
  - Hipotensión
  - Antiinflamatorios no esteroides
  - Diuréticos
  - Altas dosis del medio de contraste
  - Aplicación repetida del medio de contraste en lapsos menores a 24 horas
  - Hipoalbuminemia
  - Antibióticos nefrotóxicos
  - Anemia

Con base en los estudios realizados varios autores, entre los que destacan Taliercio, Rich, Crecelius y Gussenhoven, se han podido determinar los factores de riesgo más comúnmente relacionados con la NIMCY. Se les ha llamado factores de riesgo mayores y son:<sup>19,20,21</sup>

- Creatinina sérica >1.5 mg/dL
- Diabetes mellitus tipo I
- Uso de >140 mL de medio de contraste
- Exposición repetida a medios de contraste en menos de 24 horas

- Edad > 70 años
- Insuficiencia cardiaca
- Hipertensión arterial

El más importante de estos factores es la disfunción renal previa al estudio.<sup>5</sup> Sin embargo la coexistencia entre el daño renal previo y la diabetes aumenta de manera significativa el riesgo de NIMCY. Entre los pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo I la incidencia de NIMCY ha sido de entre 9 y 40% en pacientes con daño renal crónico de leve a moderado y de entre 50 y 90% en pacientes con daño renal crónico severo.<sup>22,23,24</sup>

Asimismo, los datos de algunos estudios señalan que sólo entre 0.44 y 0.8% de los pacientes hospitalizados con bajo riesgo, expuestos a medio de contraste, recibirán terapia de reemplazo renal con diálisis, mientras que entre 5 y 10% de los pacientes que ya cursan con nefropatía requerirán diálisis de manera transitoria y menos de 1% requerirá diálisis de manera permanente.<sup>22,23,24</sup>

El volumen de medio de contraste empleado está relacionado con el riesgo de NIMCY. Para pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg/dL un volumen infundido menor de 125 mL se asoció con un incremento de 2% de riesgo de padecer NIMCY. Un volumen mayor de 125 mL se asoció con un incremento de 19%. Las dosis máximas de medio de contraste se han definido de diferente forma según cada autor como: <70 mL, <125 mL, <140 mL o 2mL/kg (a un máximo de 300 ml).<sup>25</sup>

Según Cigarroa la relación entre el grado de lesión renal y el volumen de contraste aplicado es evidente; al igual que otros autores concluye que el volumen máximo empleado debe ser de 300 mL, independientemente del peso del paciente.<sup>8</sup> Otros estudios concluyen que dosis menores de 2 mL/kg son seguras.<sup>7,8</sup>

Nota: Cuando se habla de cantidades de medio de contraste la concentración usada por regla general es de 300 mgI/mL.

### **Prevención de la nefropatía inducida por medios de contraste yodados**

Numerosos estudios han tratado de encontrar la manera de reducir la incidencia de la NIMCY, particularmente en grupos de alto riesgo. Los tratamientos previos a la aplicación del medio de contraste con diuréticos tales como la furosemida o con fármacos inhibidores de la vasoconstricción como los bloqueadores de los canales de calcio, los antagonistas de los receptores de la adenosina, la dopamina, la endotelina y el péptido natriurético atrial no han demostrado un beneficio claro y pueden, incluso, ser peligrosos.<sup>26</sup>

La simple expansión de volumen con solución salina 0.45 o 0.9% ha mostrado ser segura y efectiva pero no ha eliminado la enfermedad. En el estudio (PRINCE)

no se encontró beneficio en forzar la diuresis con soluciones cristaloides, furosemida, manitol o terapias de baja dosis de dopamina, sobre la hidratación sola en pacientes expuestos a medios de contraste que tenían riesgo para nefropatía.<sup>26</sup>

La falta de eficacia del manitol y de la furosemida se puede explicar por sus efectos fisiológicos renales. El manitol induce la diuresis, lo que a su vez incrementa el consumo renal de oxígeno y también actúa como un potente vasoconstrictor renal. La diuresis inducida por la furosemida puede provocar hipovolemia, que incrementa el riesgo de daño en los túbulos renales inducido por la aplicación de medio de contraste yodado.<sup>26</sup>

La única medida aceptada al día de hoy de modo universal, para la prevención de la NIMCY al realizar estudios radiológicos, es la hidratación adecuada antes, durante y después de la realización del estudio. Existen dos estudios de gran relevancia en cuanto a este manejo.

Mueller demostró que la hidratación con solución salina a 0.9%, administrada 12 horas antes y continuada por 12 horas después a la exposición al medio de contraste, es mucho más efectiva en la protección renal que la solución salina media (0.45%) a pesar del riesgo de hipernatremia y acidosis metabólica debido a disminución de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e incremento de H<sup>+</sup> por sobrecarga de Cl<sup>-</sup> y que sí resulta efectiva como medida preventiva.<sup>27</sup>

Merten demostró que la hidratación con solución de 154 mEq de bicarbonato de sodio, administrada en infusión a 3 cc/kg por hora 1 hora antes del estudio y a 1 cc/kg por hora en las 3 horas siguientes resulta más efectiva que la hidratación con solución salina a 0.9% (1.7 vs. 13.6%).<sup>28</sup>

Son muchos los estudios que demuestran el efecto benéfico de la hidratación, sin embargo, continúa la discusión sobre el mejor régimen por utilizar. Mueller y colaboradores compararon dos grupos de pacientes: uno que recibió solución salina normal (0.9%) y otro al que se le administró solución salina hipotónica (0.45%), infundidas ambas a razón de 1 cc/kg/hora durante las 24 horas previas al procedimiento; encontraron una menor elevación de los niveles de creatinina a las 48 horas en el grupo que recibió solución salina normal (0.7 vs. 2.0%. *p* = 0.04).<sup>27</sup>

Por su parte, Trivedi y sus colaboradores evidenciaron una menor elevación de la creatinina, en pacientes que recibieron solución salina normal por 24 horas antes y 12 horas después del procedimiento, con respecto a aquellos que recibieron hidratación oral (3.7% vs. 34.6%).<sup>29</sup>

Finalmente, Bader y sus colaboradores compararon el uso de hidratación venosa con solución salina a 0.9% durante 12 horas previas al estudio contrastado con la hidratación oral más un bolo endovenoso simple de solución salina normal. Encontraron una menor decli-

nación en la tasa de filtración glomerular en aquellos pacientes que recibieron hidratación venosa continua (-18.3 vs. -34.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> superficie corporal).<sup>30</sup>

Estos datos realzan la importancia del uso preferente de solución salina a 0.9% por vía endovenosa y su administración en infusión continua con el siguiente esquema:

- Solución salina a 0.9%, a 1 cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, manteniendo una vigilancia estricta del balance hídrico.

En cuanto al beneficio que pueda tener la N-acetilcisteína en la incidencia de NIMCY no existe un consenso general ya que los resultados han sido variables. En una revisión realizada por S. Bagshaw y publicada en los *Archives of Internal Medicine* en 2006 se indica que en el periodo comprendido entre 2000 y 2005 se publicaron cinco estudios que reportaron beneficios estadísticamente significativos, nueve que concluyeron que provee algún beneficio, 13 que no demostraron significación estadística y 10 que concluyeron que no representa ningún beneficio. Por ello autores como C. Briguori recomiendan su uso sólo en pacientes de alto riesgo, sobre todo en aquellos con creatinina >1.5, úni-

cos en los que sí se ha demostrado un claro beneficio.<sup>31</sup>

## **Conclusiones**

A pesar del uso rutinario, por décadas, de los medios de contraste en estudios como la TC-MC y del incremento en el número de estudios debido a sus múltiples ventajas y aplicaciones, existe un amplio desconocimiento del daño renal secundario a su uso y no se dispone de protocolos para prevenir las posibles complicaciones en nuestros hospitales ni en nuestros servicios de radiología.

La administración de dosis bajas de medio de contraste, evitar la realización de estudios consecutivos en menos de 48 horas, así como la hidratación, ya sea con solución salina a 0.9% o con bicarbonato de sodio diluido; representan las mejores medidas para prevenir la NIMCY.

El conocimiento de la NIMCY es uno de los puntos más importantes para su prevención, siendo el médico tratante el principal eslabón de esta cadena de la que el médico radiólogo, el técnico radiólogo y el paciente mismo forman parte. Al tener conciencia de esta afectación se espera reducir al mínimo el mal uso de los medios de contraste utilizados en los estudios radiológicos.

## Referencias

1. Yoshinori I, Takahisa Y, Toshiaki S, Ryoza O. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97:473-488.
2. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990;175:621-628.
3. Kanzaki T, Sakagami H. Late phase allergic reaction to a CT contrast medium (iotrolan). *J Dermatol* 1991;18: 528-531.
4. Spencer CM, GOA KL. Iodixanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and diagnostic use as an x-ray contrast medium. *Drugs* 1996;52:899-927.
5. Solomon R, Biguori C. Selection of contrast media. *Kidney Int* 2006;69: 539-545.
6. Solomon R; Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-242.
7. Brendan B, Parfrey P. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-386.
8. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
9. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International* 2005;68:2256-2263.
10. Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines of administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003;28:187-190.
11. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930- 936.
12. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;63:243-248.
13. Itah Y, Yano T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005;97:473-488.
14. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698-702.
15. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-Acetylcystein in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1803-1807.
16. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast Media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/ PI-3 kinase. *Kidney Int* 2003;64:2052- 2063.
17. Zhang G, Gurtu V, Kain SR, Yan G. Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V. *Biotechniques* 1997;23:525-531.
18. Gainza F, Liaño García F. Guías de Actuación en el Fracaso Renal Aguda. Sociedad Española de Nefrología 2007:49-57.
19. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risk for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986;104:510-504.
20. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal Insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age and older. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-1242.
21. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, Van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; A risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:81-86.
22. Curhan G, et al. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003;289:606-608.
23. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *J Am Coll Cardiol* 2005;172(II):1461-71.
24. Gomes V, Caramori P, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterization with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005;91:774-778.
25. Briguori C, Colombo A. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *European Heart Journal* 2004;25:206-211.
26. Curhan G et al. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003;289:606-608.
27. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
28. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Hollman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
29. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-34.
30. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?. *Clin Nephrol* 2004;62:17.
31. Carlo Briguori, Antonio Colombo, Flavio Airoldi, et al. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: Impact of N-acetylcysteine. *Kidney international* 2005;68:2250-2255.