

Nefropatía por contraste, un problema común en cardiología intervencionista

PABLO D. LIVA, MARCELO A. AGÜERO, DIEGO A. MORATORIO, JORGE I. PARRAS, JORGE A. BACCARO

RESUMEN

La incidencia de deterioro de la función renal inducida por agentes de contraste (nefropatía por contraste) ha aumentado significativamente en los últimos años a consecuencia del creciente número de procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos realizados en pacientes con patologías cardíacas o extracardíacas.

La nefropatía por contraste, si bien suele ser reversible, dista de ser una complicación benigna, ya que supone una prolongación de la estadía hospitalaria y en algunos casos, en particular en pacientes de alto riesgo, conlleva el riesgo de deterioro irreversible de la función renal. A partir de un conocimiento más acabado de su fisiopatología se han ensayado diversas estrategias para reducir la incidencia de la nefropatía por contraste. De ellas, las más eficaces resultaron ser la hidratación correcta y la utilización de medios de contraste de baja osmolaridad.

Resulta entonces sumamente importante alertar, no sólo a cardiólogos intervencionistas, sino también a todos los médicos que deciden derivar a sus pacientes a este tipo de procedimientos con agentes de radiocontraste acerca de la fisiopatología, la presentación clínica y la identificación de grupos de riesgo, a fin de implementar simples medidas preventivas o terapéuticas.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72: 62-67.

Recibido: 4/2002

Aceptado: 9/2002

Dirección para separatas: Pablo

C. Liva - pablodliva@yahoo.com

Palabras clave

> Medios de contraste - Toxicidad - Insuficiencia renal - Factores de riesgo

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de procedimientos intervencionistas ha crecido enormemente en los últimos años dado que el tratamiento de patologías cardíacas y extracardíacas cada vez más complejas es posible mediante la terapéutica endovascular. En estos procedimientos se utilizan contrastes yodados, productores de potenciales efectos adversos, entre los cuales se destaca la nefropatía por contraste (NFC) por su frecuencia y aparición tardía, luego del alta hospitalaria. Por esto, resulta importante alertar a los operadores que realizan diagnóstico y terapéutica endovascular acerca de factores predisponentes, criterios diagnósticos, estrategias de prevención y tratamiento.

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES QUÍMICAS

Los medios de contraste (MC) hidrosolubles derivan del benceno. Mediante la variación de los distintos elementos estructurales unidos al benceno (1) se ha logrado mejorar sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas. Los átomos de yodo (tres por anillo) unidos al anillo bencénico absorben los rayos X. A

mayor número de átomos de yodo unidos a la molécula, mayor capacidad de absorción del medio de contraste y mejor calidad de imagen.

MEDIOS DE CONTRASTE

Existen cuatro tipos de medios de contraste yodados: a) monómeros iónicos, b) dímeros iónicos, c) monómeros no iónicos y d) dímeros no iónicos. Los monómeros poseen un anillo bencénico y los dímeros tienen dos. Se dividen en iónicos (se ionizan en solución) y no iónicos.

Los agentes iónicos convencionales son monoméricos, con diatrizoato como agente transportador de yodo. Este anión se combina con sodio y meglumina como cationes. La ionización en solución es relevante por su efecto sobre la osmolaridad, ya que los cationes son radiológicamente inactivos e incrementan el número de partículas en solución.

La presión osmótica de estos agentes produce efectos secundarios, como alteraciones de la permeabilidad de membranas biológicas y dolor; y puede reducirse mediante la disolución del medio de contraste o la sustitución de los compuestos iónicos por no iónicos.

Considerando que la osmolaridad de un agente iónico como el amidotrizoato de meglumina (Urografina-76) es seis veces la osmolaridad sérica, la implicación sobre efectos adversos es obvia y por lo tanto reducir la osmolaridad es un objetivo deseable.

Los agentes no iónicos no se ionizan en solución y proveen mayor cantidad de partículas de yodo en un volumen dado, es decir, poseen un contenido equivalente de yodo con una osmolaridad menor que los agentes iónicos.

Consideraciones generales

La nefropatía por contraste (NFC) representa la tercera causa de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes hospitalizados, (3-5) la cual ocurre con una frecuencia del 1-6% en poblaciones no seleccionadas y en más del 40-50% en poblaciones de alto riesgo. (6-7) Lamentablemente, es con este grupo poblacional (alto riesgo) con el que habitualmente se encuentran cardiólogos y radiólogos intervencionistas.

Definiciones

Una elevación relativa de la creatinina del 25% o 50%, o absoluta de 0,5 o 1 mg/dl, o una combinación de ambas son las definiciones usadas con más frecuencia. A esto hay que agregarle una relación temporal con la exposición al agente de radiocontraste, es decir, luego de 48-72 horas. (8)

Poblaciones en riesgo

Los medios de contraste causan un ligero incremento en los niveles de creatinina en la mayoría de los pacientes. Un estudio prospectivo sobre 1.077 pacientes sometidos a coronariografía demostró al menos un incremento leve, transitorio y sin significación clínica de creatinina en el 73% de ellos. (9) Sin embargo, ciertos subgrupos presentan un riesgo alto de desarrollar nefropatía clínicamente significativa. La incidencia de NFC varía según la población estudiada y depende de la presencia de los siguientes factores de riesgo: (5)

Insuficiencia renal preexistente

La insuficiencia renal preexistente es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de NFC. (3, 5, 9)

Incluso una disfunción renal mínima (creatinina > 1,2 mg/dl) aumenta en forma exponencial el riesgo. (9) Por encima de 1,5 existe un riesgo 21 veces mayor que en los pacientes con función renal normal. (10)

Pacientes con grados más avanzados de enfermedad renal presentan un riesgo particularmente alto de desarrollar NFC severa con requerimiento de diálisis. (5)

Diabetes mellitus

Existe una fuerte asociación entre diabetes, disfunción renal previa y NFC. Si bien los pacientes diabéticos con función renal conservada presentan bajo riesgo de desarrollo de NFC, aquellos con disfunción renal previa poseen un riesgo extremadamente alto. (5)

ABREVIATURAS

IC	Insuficiencia cardíaca
IRA	Insuficiencia renal aguda
MC	Medios de contraste
NFC	Nefropatía por contraste

Volumen de medio de contraste utilizado

Estudios retrospectivos han sugerido que el volumen de contraste utilizado se correlaciona directamente con el riesgo de NFC. (3, 11)

Un estudio prospectivo asignó a pacientes con creatinina > 1,8 mg/dl a dos grupos. (12) En uno de ellos no hubo limitación del volumen y en el otro se limitó según la fórmula: 5 ml de contraste/kg (máx 300 ml)/ creatinina sérica (mg/dl). Aquellos que recibieron un volumen de medio de contraste limitado presentaron una incidencia significativamente menor de NFC.

Otros factores de riesgo

Teniendo en cuenta la importancia patológica de la isquemia medular (véase Fisiopatología), algunas condiciones prerrenales, en particular la deshidratación, aumentarían el riesgo de NFC. (5)

La insuficiencia cardíaca (IC) se señaló como predictor independiente en algunos pero no en todos los estudios. Más aún, dado que los pacientes con IC se encontraban en tratamiento diurético o restricción hídrica, la producción de NFC pudo deberse más a contracción de volumen que a IC en sí. (8)

También se ha implicado al mieloma múltiple, con la precipitación de proteínas (Bence-Jones y Tamm-Horsfall), el fallo renal y la deshidratación concomitante como el potencial mecanismo fisiopatológico. (8, 13)

Por lo tanto, resultan de importancia crítica la identificación de pacientes con incluso un deterioro renal previo mínimo, la estratificación del riesgo de desarrollo de NFC y las medidas profilácticas (5) (Tabla 1).

Fisiopatología (Figura 1)

Los agentes de radiocontraste inducen una respuesta hemodinámica bifásica: un período breve de vasodi-

Tabla 1
Identificación de pacientes en riesgo de nefropatía por contraste (7)

Pacientes de alto riesgo

- Pacientes con depuración (*clearance*) creat < 25 ml/min
- Pacientes con depuración (*clearance*) creat 25-50 ml/min y otros factores de riesgo (diabetes, otros procedimientos recientes, insuficiencia cardíaca)

Pacientes de riesgo intermedio:

- Pacientes con depuración (*clearance*) creat 25-50 ml/min
- Pacientes con depuración (*clearance*) creat > 50 ml/min y otros factores de riesgo

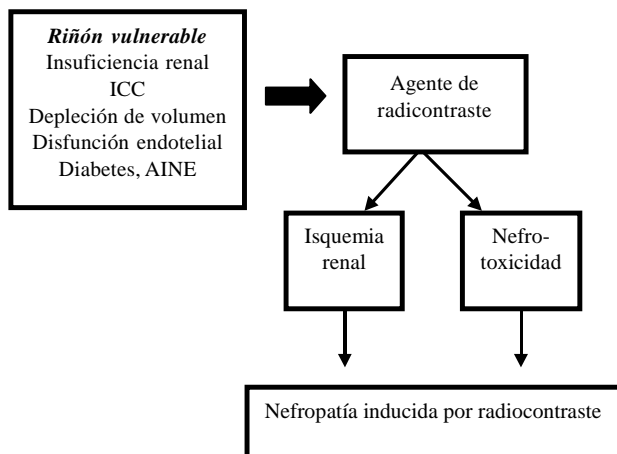


Fig. 1. Fisiopatología de la nefropatía inducida por agentes de radiocontraste. (10)

latación seguido por un período variable de vasoconstricción renal. (7)

Los mecanismos involucrados en la producción de NFC son tres:

- Isquemia medular.
- Nefrotoxicidad directa.
- Obstrucción tubular.

Isquemia medular: estudios experimentales demostraron su papel preponderante. Se produce por un desequilibrio entre oferta y demanda de O₂. Normalmente existe baja tensión de O₂ en la médula renal debido a un precario aporte regional de O₂ y un consumo metabólico alto resultante de la reabsorción activa de Na. (14)

Al filtrarse una alta carga de solutos del medio de contraste, se incrementa la entrega de Na y Cl al asa de Henle, lo cual promueve un incremento del consumo de O₂. Además, se produce una disminución del flujo sanguíneo. (8) Mecanismos de *feedback* glomérulo-tubulares serían responsables del desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores. (15) Los factores vasoconstrictores implicados son angiotensina, endotelina, adenosina y tromboxano. (8)

Nefrotoxicidad directa: al incubar células del túbulo contorneado proximal con medios de contraste se producen alteraciones del metabolismo celular y liberación de enzimas intracelulares. (16) Algunas comunicaciones han sugerido que los agentes de baja osmolaridad producen menos efectos nefrotóxicos que los de alta osmolaridad; otros no han podido confirmar estos hallazgos. (8)

Obstrucción tubular: desempeñaría algún papel fisiológico en algunos pacientes. Los medios de contraste reducen la excreción de uratos luego de la exposición a la presencia de deshidratación, éstos se precipitan y producirían obstrucción intratubular.

Presentación clínica

La NFC puede ocurrir luego de procedimientos con contrastes intraarteriales o intravenosos (urografías, TAC, angiografía cerebral, coronaria, renal, etc.). La IRA causada por contraste habitualmente es no oligúrica y reversible. La creatinina se eleva dentro de las 24-48 horas posprocedimiento, alcanza su valor pico alrededor del cuarto día y retorna a su valor basal en 7-10 días. Sin embargo, en algunos pacientes los valores de creatinina no regresan a su valor basal e incluso algunos requieren diálisis transitoria o permanente. (8)

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con enfermedad aterosclerótica sometidos a procedimientos angiográficos también presentan riesgo de desarrollar IRA secundaria a enfermedad ateroembólica, por lo que es importante el diagnóstico diferencial (Tabla 2). (8)

Pronóstico

Morbilidad: a pesar de la alta tasa de recuperación de la función renal, las consecuencias de la NFC son importantes. Prolonga la estadía hospitalaria y retrasa la realización de procedimientos adicionales que podrían afectar la función renal. Además, el 10-25% de pacientes en quienes desarrollan oliguria y hasta el 30% de los pacientes no recuperan la función renal basal. (8)

Mortalidad: en un análisis retrospectivo de 183 pacientes que desarrollaron NFC, la mortalidad fue del 34% en comparación con una mortalidad del 7% del grupo de similar edad y función renal previa que no desarrolló NFC. (8, 17)

Estrategias de prevención

Conociendo el papel que desempeña la isquemia medular y la vasoconstricción, se han evaluado varias estrategias para prevenir la NFC. Estudios experimen-

Tabla 2
Diagnóstico diferencial entre causas de IRA luego de procedimientos angiográficos (10)

	Nefropatía por contraste	IRA ateroembólica
Inicio	Precoz (24-48 h)	Tardío (7 días a semanas)
Curso	No oligúrico Breve	Oligúrico Prolongado
Resolución	Frecuente recuperación de la función renal	Habitualmente recuperación mínima de la función renal
Hallazgos asociados	Células epiteliales tubulares	Eosinofilia, fenómenos embólicos en otros territorios (livedo reticularis, isquemia intestinal)

tales (8, 18) evidenciaron que la depleción de volumen exacerbaba la toxicidad de estos agentes y que la hidratación prevenía el deterioro funcional renal, (19, 20, 21) por lo que se incluyó de rutina en todos los protocolos un régimen de hidratación IV u oral previo y posterior a la exposición.

El objetivo es mantener un balance positivo de líquidos con alto flujo urinario. Para ello se utiliza solución fisiológica (SF) 45% a 100-150 ml/h ó 1-1,5 ml/kg/h, a fin de asegurar una diuresis de 75-125 ml/h.

Diuréticos

Los diuréticos podrían prevenir la isquemia medular al disminuir la reabsorción de sodio. Solomon y colaboradores (22) compararon prospectivamente la eficacia profiláctica de tres estrategias (hidratación con SF 1 ml/kg/h iniciado 12 horas antes, furosemida 80 mg IV 1 hora antes y manitol 60 g infundido en la hora previa al procedimiento). Los tres grupos continuaron con hidratación 12 horas después del procedimiento.

El incremento de la creatinina fue mayor a las 24 horas en los grupos manitol ($p = 0,01$) y furosemida ($p = 0,02$) que en el SF; a las 48 horas, el grupo furosemida tuvo una tasa mayor de NFC (40%) que los grupos asignados a manitol (28%) y SF (11%); $p = 0,01$.

Los niveles de uremia y el peso fueron semejantes entre los grupos, lo cual sugiere que la reducción de volumen extracelular de los diuréticos no sería el mecanismo involucrado.

En otro estudio (23) también se evidenció mayor nefrotoxicidad entre pacientes diabéticos con daño renal previo, que recibieron hidratación más furosemida *versus* hidratación sola.

Dopamina y aminofilina

La dopamina en dosis bajas activa receptores D1 (vasodilatador renal), con lo que se logra mayor flujo renal y por lo tanto reduciría el daño tóxico.

La adenosina intrarrenal desempeña un papel vasoconstrictor. Se ha postulado que su antagonista (aminofilina) reduciría los efectos deletéreos del contraste. Estas drogas se estudiaron en pacientes con insuficiencia renal previa (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl) y enfermedad coronaria en un ensayo (24) que constó de dos etapas. En la primera el objetivo fue valorar el beneficio de estos agentes en la prevención de NFC y en la segunda determinar la eficacia de dosis bajas de dopamina para el tratamiento del fallo renal inducido por el medio de contraste. Todos los pacientes recibieron hidratación con SF (1 ml/kg/h) 12 horas previas a la realización de la angioplastia y en las 2 horas anteriores se aleatorizó a los 60 pacientes para seguir con hidratación o recibir dopamina (2,5 gammas/kg/min), o aminofilina (bolo de 4 mg/kg y luego a 0,4 g/kg/min en infusión).

Con respecto al primer objetivo no existieron diferencias significativas en el incremento de la creatinina entre los grupos. Para la segunda etapa se aleatorizaron 72 pacientes; el pico de creatinina fue ma-

yor en el grupo dopamina que a su vez tardó más tiempo en recuperar niveles basales de función renal. Esto podría explicarse por mayor depleción de volumen con dosis diuréticas de dopamina.

Ensayo PRINCE

Este estudio prospectivo sobre 98 pacientes (creatinina $\geq 1,8$ mg/dl) asignados a hidratación con SF 150 ml/h o furosemida dosis única de 1 mg/kg más dopamina (3 gammas) se diseñó para valorar la hipótesis de que una diuresis forzada reduciría el riesgo de NFC. (25) Durante el procedimiento se realizó cateterismo derecho y se inició la infusión de manitol si la presión capilar pulmonar (PCP) era menor de 20 mm Hg. Luego del procedimiento todos continuaron con hidratación intravenosa. La diuresis fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron diuréticos, más dopamina y manitol; sin embargo, no hubo diferencias en la elevación media de creatinina entre los grupos.

Al dividirlos según el flujo urinario logrado en las primeras 24 horas, se evidenció que un flujo mayor de 150 ml/h se asoció con una reducción del 53% del riesgo de NFC; esto podría explicarse por: disminución de la exposición al medio de contraste, mantenimiento de un alto flujo renal que limitaría la injuria hipóxica del contraste y aceleración del flujo por los túbulos con reducción en la precipitación del contraste.

Medios de contraste de baja *versus* alta osmolaridad

Se postuló que el uso de contraste de baja osmolaridad reduciría la tasa de NFC; sin embargo, comunicaciones de ensayos pequeños (26-29) no mostraron beneficios.

Un trabajo multicéntrico, prospectivo, doble ciego asignó a 1.196 pacientes a recibir contraste iónico o no iónico (6) y se observó el 7% de NFC en los expuestos a agentes iónicos *versus* el 3% de los no iónicos ($p < 0,002$).

Al dividir a los pacientes en cuatro grupos según el antecedente de fallo renal previo (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl) y/o diabetes mellitus, se observaron mayores beneficios con contraste no iónico en pacientes con creatinina basalmente elevada (Figura 2). Pacientes con fallo renal que recibieron contraste iónico tuvieron 3,3 veces más riesgo de desarrollar NFC.

N-acetilcisteína

La acetilcisteína es una droga ampliamente conocida en medicina. Introducida inicialmente como mucolítico, se ha utilizado luego con otros propósitos (antídoto para la intoxicación con paracetamol, tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, prevención de la tolerancia a nitritos, etc.). (30, 31)

Tepel y colaboradores (32) fueron los primeros en describir el efecto de la acetilcisteína en la prevención de la NC. Estudiaron pacientes con insuficiencia renal crónica a quienes se les realizó tomografía con contraste. El agregado de acetilcisteína a la hidratación

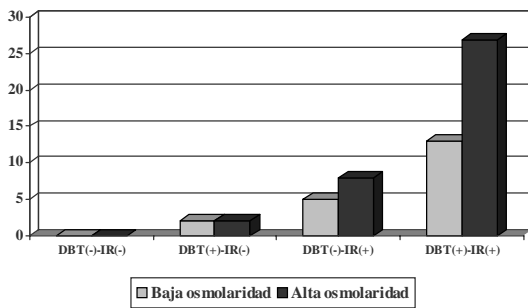


Fig. 2. Incidencia de nefropatía por contraste según el tipo de medio de contraste y presencia de factores de riesgo.

redujo significativamente el desarrollo de NC. Desde entonces se han publicado otros ensayos con resultados disímiles.

En el campo de la cardiología intervencionista, en un trabajo reciente, la acetilcisteína ha demostrado que protege a los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada (depuración [*clearance*] creat < 60 ml/min) del deterioro de la función renal inducido por contraste luego de procedimientos angiográficos coronarios.

Recientemente, un metaanálisis (33) reunió 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 805 pacientes. Los autores concluyen que la acetilcisteína sumada a la hidratación periprocedimiento reduce en forma significativa el riesgo de NC en pacientes con insuficiencia renal crónica. De todas maneras, existen limitaciones en estos hallazgos. Los mismos autores encontraron una heterogeneidad importante entre los siete estudios incluidos y un probable sesgo de publicación. Esto significa probablemente una sobrestimación del efecto de la droga por la no inclusión de ensayos pequeños con resultados negativos.

Estos datos son muy promisorios, no sólo por los resultados en lo que respecta a reducción del riesgo, sino también por la facilidad de administración y el bajo costo de la droga. Se esperan, sin embargo, nuevos datos antes de avalar su uso sistemático en la prevención de nefropatía por contraste.

Otros agentes

En estudios experimentales se ha demostrado que el péptido natriurético auricular incrementa el flujo sanguíneo renal. Un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo falló en demostrar beneficios con distintas dosis de anaritide en pacientes con deterioro de la función renal. (34)

El fenoldopam, un agonista selectivo D1 con propiedades vasodilatadoras sistémicas y renales, demostró en diversos estudios (35, 36) que preserva la tasa de filtrado glomerular. En vista de estos resultados se ha sugerido que podría ser beneficioso en la prevención y el tratamiento de la NFC, aunque faltan estudios que evalúen específicamente esta estrategia.

La endotelina se ha implicado en la patogénesis de la nefropatía por contraste. Trabajos experimentales (37, 38) con antagonistas específicos del receptor A (mediador de vasoconstricción) demostraron beneficios al reducir la isquemia medular renal y mejorar el filtrado glomerular; de todas maneras, clínicamente, la evidencia aún no es concluyente.

Se sabe que el contraste puede ser dializable. Sin embargo, Lehnert y colaboradores (39) no encontraron reducción de la NFC con hemodiálisis profiláctica postexposición en 31 pacientes con creatinina $\geq 1,4$ mg/dl.

RECOMENDACIONES

- Todo paciente debe tener una medición de la creatinina previa a la exposición a medios de contraste.
- Estimar depuración (*clearance*) de creatinina e identificar pacientes de riesgo moderado y alto.

Para pacientes con riesgo moderado y alto

- Discontinuar AINE, IECA, dipiridamol, metformina, etc., 48-72 horas previas al procedimiento y diuréticos 24 horas antes.
- Hidratación.
- Usar material de contraste de baja osmolaridad.
- Minimizar el volumen de material de contraste.
- Controlar el volumen urinario, tratando de lograr un balance de líquido positivo con alto flujo urinario.

Para pacientes con riesgo moderado y alto

- Control de función renal a las 24 horas, en caso de aumento continuar hidratación y repetir a las 48 horas, y luego en forma diaria hasta el retorno a valores normales.
- En caso de que evolucione con oliguria o incremento de la creatinina, consultar a un nefrólogo.

Recomendaciones para hidratación

- *Riesgo moderado*: SF 1-1,5 ml/kg/h desde 4 horas antes hasta 8-12 horas después.
- *Riesgo alto*: SF 1,5 ml/kg/h desde 12 horas previas hasta 12-24 horas después.

SUMMARY

Radiocontrast nephropathy

The incidence of renal function worsening induced by contrast media (radiocontrast nephropathy) has significantly increased in the past years as a result of the growing number of patients with cardiac or extracardiac disease who undergo invasive diagnostic and therapeutic procedures. Although usually reversible, radiocontrast nephropathy should not be considered a minor complication: it usually defers discharge and in some cases, particularly in high-risk patients, it may generate irreversible renal failure. Because of a greater understanding of radiocontrast nephropathy pathogenesis, several strategies have been devised

in order to reduce its incidence, such as correct fluid administration and the use of low osmolarity contrast media. It is therefore extremely important to warn interventional cardiologists and general physicians who submit their patients to invasive procedures about the pathogenesis of the disease, its clinical features and the identification of high risk patients, in order to establish preventive and therapeutic strategies.

Key words: Contrast media toxicity - Renal failure - Risk factors

BIBLIOGRAFÍA

- Grainger RG. Intravascular contrast media. The past, the present and the future. *Br J Radiol* 1983;53:632.
- Pepine Carl J. Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. 3rd ed. 1998.
- D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 1982;72:719-25.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8.
- Waybill MM, Waybill PN. Contrast Media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:3-9.
- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:49-58.
- Manske CL, Sprafka JM, Strony JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20.
- Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure (Nephrology forum). *Kidney Int* 1998, 53(1):230-242.
- Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a non-ionic radiographic contrast after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119-24.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
- Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risk of renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986;104:501-4.
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.
- McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21.
- Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for medullary hypoxia. *Inv Radiology* 1999;34:685-91.
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-55.
- Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal cells. *Am J Physiol* 1987;252:F246-F255.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
- Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61.
- Heyman SN, Brezis M, Greenfeld Z, Rosen S. Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989;14(4):377-85.
- Brown RS, Ransil B, Clark BA. Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization. *Am Soc Nephrol* 1990;1:330 (abstract).
- Teruel JL, Marcen R, Herrero JA, Felipe C, Ortuno J. An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients. *Nephron* 1989;51:282.
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, manitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agent. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994;45:259-65.
- Abizaid A, Clark C, Mintz G. Effects of Dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-63.
- Stevens M, McCullough P, Tobin K. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk of contrast nephropathy. The PRINCE Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
- Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity. A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320:149-53.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barret BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast media-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
- Barret BJ, Parfrey PS, Vavasoor HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-1279.
- Deray G, Bellin M, Boulechfar H, Baumelou B, Koskas F, Boumelou A, et al. Nephrotoxicity of contrast media in high-risk patients with renal insufficiency: comparison of low and high osmolar contrast agents. *Am J Nephrol* 1991;11:309-12.
- Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later. What do we know and what would we like to know?! *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1422-8.
- Adair JC, Knoefel JE, Morgan N. Controlled trials of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:1515-7.
- Tepe M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, Woude F, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598-603.
- Kurnik B, Allgren RL, Genter FC, Solomon R, Bates E, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674-80.
- Garwood S, Hines R. Perioperative renal preservation: Dopexamine and fenoldopam-New agents to augment renal performance. *Semin Anesth Perioperat Med Pain* 1998;17:308-18.
- Mathur VS, Ellis D, Fellmann J, Luther RR. Therapeutics for hypertensive urgencies and emergencies – fenoldopam: a novel systemic and renal vasodilator. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;1:43-53.
- Pollock DM, Polakowski JS, Wegner CD, Oppenorth TJ. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast-induced nephropathy. *Renal failure* 1997;19:753-61.
- Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, Durham SK. Effects of endotelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endotelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1153-7.
- Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of hemodialysis after contrast media administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358-62.