

ENFERMEDAD RENAL AGUDA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE

Dr. Amaury Ariza

Medico Internista Nefrologo

Profesor de Medicina Interna y Nefrología Universidad de Cartagena.

DEFINICIÓN

En el pasado, se había definido enfermedad renal aguda inducida por medio de contraste (NIC), como la lesión renal caracterizada por un aumento de la creatinina sérica que ocurría entre 1 y 8 días después de la exposición a medio de contrastes iodados. Este aumento en la creatinina debía ser al menos de 0,5 mgs/dl en valor absoluto o un incremento en un 25% en valor relativo. Además, el diagnóstico exigía descartar cualquier otra causa de lesión renal. Como puede observarse, era una definición que no era precisa.

La guía KDIGO-2012 unifica el diagnóstico de lesión renal aguda (1). Establece como criterio diagnóstico la elevación de la creatinina en valores iguales o mayores a 0,3 mgs/dl, o el incremento en 1,5 veces la concentración sérica de creatinina comparado con los 7 días previos. Este incremento debe darse en 48 horas. Para esta guía, la definición de NIC, resulta de aplicar los criterios de injuria renal aguda a los pacientes que han sido expuestos a medios de contrastes iodados. No obstante, la guía precisa que cualquier cambio en la función renal de pacientes expuestos a medio de contraste debe ser evaluado para NIC y para otros tipos de lesión renal aguda. De lo anterior es claro que cualquier elevación de azoados que ocurre luego de exposición a medio de contrastes iodados no siempre es una NIC.

El Colegio Americano de Radiología (ACR) propone dos conceptos: la NIC y la lesión renal aguda postcontraste (2). La primera, corresponde a un deterioro repentino de la función renal,

que ocurre en las 48 horas siguientes a la administración de un medio de contraste. La segunda, hace relación al desarrollo de injuria renal aguda que ocurre luego de la exposición al medio de contraste, pero en donde no es posible establecer con claridad una relación causal con el agente iodado. El ACR concluye que la lesión renal aguda postcontraste es un diagnóstico correlativo, mientras que la NIC es un diagnóstico causal. En esta actualización se explicaran los mecanismos que pueden dar lugar a una NIC.

A la fecha, se debe tener en cuenta que el riesgo de nefropatía por medio de contraste varia si se trata de un estudio endovenoso, un estudio arterial con exposición renal de segundo paso o un estudio arterial con exposición renal de primer paso. Esto requiere tres definiciones más (3). Se considera que la exposición venosa corresponde a todos aquellos procedimientos contrastados en donde el medio de contraste se administra directamente a una vena. Lo usual es que en estos casos la dosis de medio de contraste usada sea baja y al llegar a nivel renal gran parte del agente iodado se ha diluido. Los estudios intraarteriales de exposición renal de segundo paso corresponden a todos aquellos estudios en donde el medio de contraste alcanza las arterias renales después de la dilución en la circulación periférica o pulmonar; por ejemplo: inyección en corazón derecho, arterias pulmonares, carótida, subclavia, coronaria, mesentérica o infrarenales. Por el contrario, los estudios intraarteriales de exposición renal de primer paso son aquellos en los que el medio de contraste alcanza el riñón en una forma no diluida, a estos estudios corresponde la administración de medio de contraste en corazón izquierdo, aorta abdominal suprarrenal o arterias renales. Se considera que el riesgo de NIC es mayor cuando el medio de contraste tiene una exposición renal de primer paso (3).

EPIDEMIOLOGIA

En el pasado se consideró que la incidencia de la NIC era muy alta, lo que conllevó a incrementar el temor ante esta patología. En textos clásicos como Harrison's principles of internal medicine, se anotaba frecuencias entre 2 a 7% en pacientes de bajo riesgo, y ocurrencia de 20-30 % en paciente de alto riesgo. Igual ocurre en el caso del texto The kidney de Brenner and Rector's, en donde se registra frecuencias de 3-7% en pacientes de bajo riesgo y llegan hasta un 50% en paciente con altos factores de riesgo (4). Esas altas frecuencias, se establecieron con base en estudios clínicos que incluyeron poblaciones con factores de riesgo para lesión renal aguda en donde no se incluyeron grupos controles. A la luz de los datos que hoy se tienen, esta frecuencia sobre la NIC parece sobrevalorada.

En un metaanálisis para precisar la incidencia de nefropatía por medio de contraste, McDonald y cols. reunieron 13 estudios observacionales, con un total de 25950 pacientes (5). En este estudio, se comparó la incidencia de NIC en pacientes expuestos a medio de contraste con la incidencia de injuria renal aguda en paciente que no fueron expuesto a estudios contrastados. El diagnóstico se hizo con base en los cambios en el nivel de creatinina o la estimación de la tasa de filtrado glomerular seguidos de la realización de los estudios radiológicos o luego de la admisión al servicio respectivamente. Se midió la incidencia de injuria renal aguda, necesidad de diálisis y muerte. No hubo diferencias en ninguno de los desenlaces cuando se compararon los 2 grupos.

En otra publicación, McDonald y cols en un estudio descriptivo, recogieron datos de 157340 tomografías, realizadas a 53439 pacientes, entre los años 2000-2010 (6). A través de un score de propensión, se comparó la incidencia de lesión renal aguda entre pacientes que fueron expuestos a medio de contrastes endovenosos (tomografías contrastadas) contra aquellos que

solo recibieron un estudio tomográfico sin contraste. Los pacientes se estratificaron en bajo, mediano y alto riesgo. El análisis de los datos no reveló ninguna diferencia en la incidencia de lesión renal aguda entre los expuestos y no expuestos al contraste endovenoso.

Otro factor de confusión a la hora de esclarecer la incidencia de la NIC es la gran variabilidad de los niveles de creatinina de los pacientes hospitalizados. Newhouse y cols, en estudio retrospectivo, evaluó 32161 pacientes que cumplieran con el criterio de inclusión de tener registrados al menos 5 reportes de creatinina durante su hospitalización y no haber sido expuestos a medio de contraste (7). Más del 50% de los pacientes mostraron variación en la cifra de creatinina sérica superior al 25 %. De haber recibido medio de contraste estos pacientes, esa variación probablemente podría haber sido rotulada como NIC.

Para tratar de controlar el sesgo que produce la alta variabilidad de la creatinina intrahospitalaria se han usado los nuevos biomarcadores en el diagnóstico de la NIC (8). Se ha propuesto que la combinación del inhibidor tisular de la metaloproteasa-2 (TIMP-2) y el factor de crecimiento como la insulina unido a la proteína-7 (IGFBP-7) como marcadores más sensibles y específicos de lesión renal aguda. Sin embargo, estos biomarcadores tampoco han mostrado un incremento significativo en la incidencia de NIC.

Por ello, el ACR concluye que la NIC es una entidad que, aunque existe, es más rara de lo que se pensaba (2)

Se han propuestos varios mecanismos para explicar el daño renal causado por el medio de contraste. Dentro de estos mecanismos se resaltan: hipoxia medular, lesión tubular directa, stress oxidativo, vasoconstricción de las arterias renales, y la hipovolemia. Ninguno de estos mecanismos patológicos explica de forma completa el daño renal causado por los agentes contrastados, es probable que sea una mezcla de algunos, pero lo cierto es que aún no está completamente dilucidado (9, 10)

Hipoxia medular por efectos reológicos de los agentes contrastados: Normalmente un capilar está conformado por una porción arterial y otra venosa. Eso de forma particular no ocurre a nivel renal. En el riñón, el capilar glomerular está conformado por una arteriola aferente y una arteriola eferente. Las arteriolas eferentes terminan en la conformación de vasos rectos peritubulares que perfunden la medula renal. El diámetro del vaso recto es similar al diámetro capilar pero su longitud es cerca de 7 veces la extensión de un capilar normal. Los vasos rectos son vasos que compensan su alta resistencia por disminución de la viscosidad de la sangre. Los medios de contrastes iodados antiguos tenían una alta viscosidad. Al llegar el medio de contraste a los vasos rectos, por acción de esta hiperviscosidad (9), reducen la perfusión sanguínea de la medula, lo que causa lesión tubular indirecta. Esta lesión tubular a su vez puede explicar la disminución de la tasa de filtrado glomerular.

La viscosidad incrementada de los agentes de contraste iodados: puede tener un efecto lesivo directo sobre las células tubulares. El medio de contraste iodado a nivel tubular no se secreta ni se reabsorbe. Dada su alta viscosidad, y por acción de los mecanismos de concentración de la orina, se aumenta la viscosidad al interior del ultrafiltrado, lo que puede llegar a obstruir la luz tubular, causando una lesión tubular directa y disminución de la tasa de filtrado glomerular (9).

Activación del feedback glomerulotubular: El feedback es un mecanismo que regula la resistencia vascular renal y la tasa de filtrado glomerular. Tradicionalmente, se ha considerado que los agentes contrastados por su osmolaridad causan diuresis osmótica y activa el mecanismo de feedback tubuloglomerular. No obstante, la principal señal que activa el feedback tubuloglomerular es la concentración de sodio y potasio a nivel del ultrafiltrado. Con el uso de los agente contrastados y su potencial efecto como diurético osmótico, las concentraciones de sodio del ultrafiltrado se reducen, pero a la vez, se incrementa el flujo, lo que en últimas no modifica de forma significativa la cantidad de sodio que alcanza la macula densa a nivel tubular (11). Todo esto lo que quiere decir, es que aún con el uso del medio de contraste, la cantidad de sodio que alcanza la macula densa sigue siendo invariable.

El feedback tubuloglomerular puede ser inhibido por el uso de la furosemida. Sin embargo, el uso de este tipo de diuréticos como agente profiláctico para la prevención de la NIC no ha demostrado ser eficaz (12). Todo ello hace pensar que la teoría de que la disfunción renal causada por activación del mecanismo de feedback sea poco probable.

Lesión tubular directa: Se han descrito algunas alteraciones histológicas a nivel de las células tubulares y en relación con la NIC. El hallazgo más característico es la presencia de vacuolización en las células tubulares, sin embargo, esta alteración es más una modificación celular que la evidencia de un daño (13). En modelos porcinos, se ha evidenciado que el uso de medio de contraste altera la regeneración de las células tubulares renales (14). Otros autores han mostrado diferentes alteraciones estructurales como: apoptosis a nivel de las células tubulares distales, alteraciones de la polaridad celular y de las uniones intercelulares (15,16,17).

Toxicidad renal por stress oxidativo: El óxido nítrico es un potente vasodilatador de la arteria renal. En condiciones normales, el óxido nítrico se produce por acción de la enzima óxido-nítrico sintetasa, que actúa sobre el sustrato de la L-arginina. Los medios de contraste de alta osmolaridad reducen la producción de óxido nítrico, lo que en consecuencia produce vasoconstricción de la arteria renal aferente, al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (18,19). A pesar de lo descrito, agentes antioxidantes como la N-acetilcisteína no ha tenido un impacto benéfico franco en la prevención de la NIC.

Acción de la adenosina: La adenosina que actúa sobre el receptor A1 (que predomina en la arteriola aferente) puede causar vasoconstricción de la arteriola aferente y contracción del mesangio (20). También existen receptores de la adenosina a nivel del aparato yuxtamedular, en el glomérulo, en los túbulos y en el conducto colector. Se considera que la adenosina media la respuesta vasoconstrictora al feedback tubuloglomerular. De hecho, hay evidencia de carencia de feedback tubuloglomerular en ratones desprovistos de receptores de adenosina (21-23). Pese a todo lo descrito, el uso de drogas para bloquear los receptores de adenosina A1 han fallado para bloquear la hipoperfusión medular y la hipoxia en respuesta al uso de medios de contraste.

Acción de la endotelina: La respuesta de la endotelina en los lechos vasculares va a depender del tipo de receptor sobre el cual actúe. Sobre los receptores tipo A, la endotelina causa vasoconstricción. Sobre los receptores tipo B, el efecto es vasodilatador. Hay evidencia que 5 minutos después de administrado el medio de contraste iodado se produce un incremento en los niveles séricos de endotelina (24). Esta elevación es mucho más franca cuando la cantidad administrada de medio de contraste supera los 150 ml.

Hipoxia tisular: Los agentes de contrastes iodados producen hipoxia sistémica por cuanto su uso se asocia a disminución transitoria del gasto cardiaco (25), relación ventilación /perfusión pulmonar subóptima (26), y aumento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (27). A estos efectos hipóxicos sistémicos, se suman algunos efectos hipóxicos locales. En este punto es bueno recordar que la presión de oxígeno a nivel de la medula renal es de 20 mm de Hg (28), lo que hace que esta zona del riñón sea muy sensible a cualquier condición que agrave la oferta de oxígeno. Los medios de contrastes iodado, en un mecanismo mediado por su viscosidad, incrementan la resistencia vascular, causando una disminución de la perfusión.

Otras de las teorías a través del cual el medio de contraste puede causar hipoxia es por el incremento de la actividad metabólica de la célula tubular renal al exponerse al medio de contraste. Tal efecto nunca se confirmó por cuanto los agentes de contraste no son absorbidos por las células tubulares. Este mecanismo potencial fue el fundamento para el uso de furosemida como nefroprotector en la NIC. Se suponía que, con el uso del diurético, al inhibir la bomba 2Cl-Na-K , se reduciría el consumo de oxígeno y se reduciría la incidencia de la NIC. Como ya se ha mencionado, la administración de diuréticos de asa antes de la angiografía falló en limitar el incremento de las creatininas séricas (12).

En resumen, ninguna de estas teorías patofisiológicas puede explicar con suficiencia la totalidad de los casos de la NIC. Es probable que resulte de varios mecanismos, pero ello aún no está aclarado.

LOS MEDIOS DE CONTRASTE

La Historia de los medios de contrastes: En 1953 el químico Vernon Wallingford en St. Louis creó el primer agente de contraste. Estaba compuesto por tres átomos de yodo y un anillo

aromático, su nombre fue el acetrizoato de sodio. Ese primer medio de contraste era iónico y tenía una alta osmolaridad. Posteriormente se generaron algunas otras moléculas que conservaban las mismas características químicas. La administración de estos primeros compuestos se asoció a dolor y otros efectos adversos. Por ello, el radiólogo sueco Torsten Almén redujo la osmolaridad de los agentes, con lo que se logró disminuir los efectos adversos, dando lugar a una segunda generación de medios de contraste. Desde el año 1994 se dispone de agentes iodados no iónicos (29).

La osmolaridad de los medios de contrastes: Los agentes de contrastes iodados se clasifican según su osmolaridad (número de partículas disueltas en un litro de agua): alta osmolaridad, baja e isoosmolares. Los medios de alta osmolaridad oscilan entre 1400-2400 mosmol/L, a ese grupo pertenecen el diatrizoate, gadopentate y el Iothalamato sódico. Los medios de contrastes de baja osmolaridad (mal llamados así, ya que su osmolaridad es mayor a la del plasma), tienen una osmolaridad entre 290 a 860 mosmol/L, pero su nombre surge de la comparación histórica con los anteriores. A este grupo pertenece el gadoteridol, iohexol, ioxaglate, iopromide, ioversol y el iopamidol entre otros. Por el contrario, los agentes iodados iso-osmolares tienen una osmolaridad de 280 mosmol/L, a este grupo pertenece el iodixanol y el iotrolan (29).

La farmacocinética de los medios de contraste: Son hidrosolubles, tienen unión a proteínas plasmática que oscila entre 1-3%, no se metabolizan en el cuerpo humano, tienen una vida media de eliminación de 1-2 horas, y se excretan rápidamente por vía renal. En pacientes con función renal normal, se excretan en un 100% en 24 horas. En pacientes con función renal alterada, el tiempo de vida media puede prolongarse a 40 horas o más (30). Los medios de

contraste se pueden remover de forma eficiente tanto por hemodiálisis como por diálisis peritoneal (30-31).

FACTORES DE RIESGO PARA LA NIC.

Dado que la incidencia de la NIC es baja, todo paciente que va a ser expuesto a un medio de contraste iodado debe recibir una evaluación juiciosa de los factores de riesgo asociados a esta entidad. Dentro de la lista de factores de riesgo, los hay modificables y no modificables (como se muestran en la tabla No. 1).

Tabla No.1

FACTORES DE RIESGO PARA NIC	
<u>No modificables</u>	<u>Modificables</u>
Enfermedad renal crónica	Hipotensión
Insuficiencia cardiaca congestiva	Anemia
Diabetes mellitus	Drogas nefrotóxicas
Edad	Volumen de contraste
Género femenino	Estado de hipovolemia

Tomado de Vergadis et al [41]

Disminución de la tasa de filtrado glomerular: La disminución del filtrado glomerular, sea de forma aguda o crónica, es un factor de riesgo que claramente predispone a la NIC (32-33). Se considera que para medios de contrastes administrados por vía endovenosa o intraarteriales con exposición renal de segundo paso, el riesgo de NIC se presenta con tasas de filtración glomerular inferior a 30 ml/minuto (9). Si el medio de contraste se administra por vía intraarterial, y tiene una exposición renal de primer paso, se considera que el riesgo de NIC

se presenta con tasa de filtración glomerular inferior a 45 ml/minuto (9). También hay revisiones que consideran que el principal factor de riesgo para la NIC es la enfermedad renal crónica cuando se compara con los demás factores de riesgo (32).

Diabetes mellitus como factor de riesgo: Para algunos autores, la diabetes de forma aislada no es un factor de riesgo para desarrollar NIC. Pero, por el contrario, la coexistencia de diabetes y enfermedad renal crónica se considera la condición de más alto de riesgo para desarrollar NIC (34-35). Las razones para que esto suceda es que el paciente diabético tiene una mayor sensibilidad a la hipoxia y al estrés oxidativo (36). Con gran frecuencia los pacientes diabéticos tienen unos niveles sanguíneos más alto de adenosina, endotelina y carecen de una adecuada respuesta vasodilatadora.

Edad avanzada: En la última guía NICE, se menciona que la edad mayor a 75 años es un factor de riesgo para desarrollar NIC (37). La posible explicación de ello, es que la edad avanzada se asocia con vasos más rígidos y con una función endotelial disminuida. Todo ello hace que el paciente anciano tenga una menor capacidad de vasodilatación y de respuesta alterada de reparación del endotelio. Por otra parte, el paciente anciano por enfermedad aterosclerótica, con frecuencia requiere el uso de mayores volúmenes de contraste en sus estudios arteriográficos.

Depleción del volumen circulante efectivo: En este grupo se incluyen paciente con depleción del volumen circulante efectivo con patologías como insuficiencia cardiaca, cirrosis o choque. También son incluidos paciente con hipotensión arterial o que vienen recibiendo diuréticos. En estas condiciones, el uso de los agentes contrastados exponen al paciente a mayor hipoxia lo que agrava aún más la perfusión del riñón (38-41).

Uso de medicamentos concomitantes: Además de los diuréticos que ya fueron mencionados, existen otros medicamentos que predisponen al desarrollo de NIC. Entre ellos están: ciclosporina A, aminoglucósidos, anfotericina, cisplatino y AINES (42-43). Hay estudios que muestran que el uso de IECAS o ARAII también se asocia a mayor predisposición a la NIC (44).

Factores relacionados al medio de contraste: Varios metaanálisis no han podido demostrar que los medios de contrastes isosmolares se asocien a un menor riesgo de la NIC cuando se comparan con medios de contraste de baja osmolaridad (45). Por el contrario, la frecuencia de la NIC es incrementada cuando se usan agentes iónicos de alta osmolaridad (117). Independiente de la osmolaridad del medio de contraste, el uso repetitivo en intervalos de tiempo corto (48-72 horas) si se ha asociado con incremento del riesgo de NIC (46).

En cuanto a la dosis del medio de contraste, hay que mencionar que la evidencia varía si se trata de un estudio endovenoso o intraarterial. La dosis no parece ser un problema para realización de estudios contrastados endovenosos. Por el contrario, en los estudios intraarteriales, la dosis de contraste no debe superar tres veces la tasa de filtrado glomerular estimada (118-119).

SCORES PARA PREDICIR NIC

Dado que la incidencia de la NIC es baja, sería muy bueno predecir su ocurrencia. En esa dirección se han diseñado unos scores que buscan cuantificar el riesgo de NIC en cada paciente en particular. A la fecha, se ha descrito más de 10 scores como los que aparecen en la tabla numero 2 (47). De ellos los más conocidos son el score de Mehran (48), NCDR Cath-PCI registry AKI prediction model (49) y the Blue Cross Blue Shield of Michigan

Cardiovascular collaborative model (50) . Ninguno de estos modelos han sido realizados para predecir riesgo de NIC cuando la exposición al medio de contrastes es endovenosa o intraarterial de segundo paso.

Tabla No.2		
Año de estudio	Parametros del modelo	Población y sitio
Bartholemew et al (2004) [104]	8	Coronariografía en un hospital
Chen et al (2014)[105]	9	PCI en un hospital
Fu et al (2012)[106]	9	PCI en un hospital
Ghani et al (2009)[107]	5	PCI en un hospital
Gao et al (2014)[108]	7	Coronariografía en un hospital
Gurm et al (2013)[50]	15	PCI en multiples hospitales no federales
Liu et al (2015)[109]	3	PCI en un hospital
Maioli et al (2010)[110]	7	Coronariografía en un hospital
Marenzi et al (2004)[111]	5	PCI con stent en un hospital
Mehran et al (2004)[48]	8	PCI en un hospital
Tziakas et al (2013)[112]	5	Coronariografía de urgencias y electivas en un hospital
Victor et al (2014)[113]	7	PCI en un hospital
PCI, intervencion coronaria percutanea		

En un estudio Ma B et al se validaron siete de estos modelos de predicción (51). Se conformó una cohorte de 14039 pacientes. Dos de ellos, el modelo de Brown et al y el modelo de Tsai et al proporcionaron una mayor discriminación del riesgo. El score de Mehran uno de los más conocidos, ha sido estudiado en más de 15000 pacientes y ha sido validado externamente en muchos estudios, pero con un valor de estadístico-c muy variable 0.57-0.85 (el estadístico-C debe ser mayor de 0.8 para que el modelo discrimine de forma robusta el riesgo) (52-55).

TRATAMIENTO DE LA LESION RENAL AGUDA POR MEDIO DE CONTRASTE

No hay un tratamiento específico para la NIC. Una vez la NIC se ha establecido, el manejo no es en nada diferente al de cualquier otra insuficiencia renal aguda. La hidratación de la cual comentaremos abajo, es una estrategia de prevención y no de tratamiento. Las indicaciones de diálisis en los pacientes con NIC son las misma que en cualquiera otra

insuficiencia renal. Por todo ello, en el caso de la NIC es mucho más importante la prevención.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

HIDRATACION

La diuresis osmótica es uno de los mecanismos descritos en la patogenia de la NIC. La acción diurética de estos agentes puede causar hipovolemia y en consecuencia lesión renal aguda. El razonamiento por el cual se usa líquidos en la prevención de la NIC, es que con su uso se evita la deshidratación y se reduce el riesgo de injuria renal. En varios estudios en los que los pacientes han sido expuestos a medio de contraste, se ha comparado la hidratación endovenosa contra placebo (56). En ellos, se ha demostrado una menor incidencia de NIC y necesidad de diálisis en los pacientes que han recibido hidratación.

Hay estudios que han tratado de evaluar el efecto que podría tener la hidratación oral en la prevención de la NIC. Se han realizado cerca de 9 estudios, la mayoría de ellos con un bajo número de pacientes y además en ausencia de un compromiso renal severo. Tres metaanálisis hechos con gran parte de estos estudios, no han mostrado que la hidratación oral se asocie a menor riesgo de NIC (57-59). No obstante, estos metaanálisis están muy limitados por la gran heterogeneidad y además porque no se midieron desenlaces clínicos duros. Por ello, no se recomienda el uso de hidratación oral como único medio de prevención de la NIC.

Los agentes que se han usado para la hidratación endovenosa incluyen a la solución salina normal y el bicarbonato. Este último, además de aportar sodio expandiendo la volemia, puede a través de la alcalinización, reducir la formación de radicales de oxígeno (60), mecanismo patofisiológico que también se ha propuesto como causa de la NIC. Pese a esa

ventaja teórica, los estudios clínicos no han permitido establecer una diferencia significativa en el efecto protector entre el bicarbonato y la solución salina para prevenir la NIC (61-66).

La selección en la solución para hidratar, va a depender del tiempo que se disponga para la administración de los cristaloides y del tipo de exposición que tenga el riñón al medio de contraste. En relación al tiempo, hay que hacer una consideración especial. En casos de urgencia vital, no hay contraindicación absoluta para la realización de estudios contrastados (2). A manera de ejemplo, si un paciente cursa con una obstrucción arterial crítica que pone en riesgo una de las extremidades o la vida del paciente, la arteriografía debe realizarse independiente del riesgo que exista para la ocurrencia de la NIC. Para casos como estos, en donde hay poco tiempo para realizar la hidratación, se debería optar por el uso de la solución de bicarbonato. El bicarbonato también sería de elección en aquellos pacientes que tenga pobre fracción de eyección, en los cuales la infusión de solución salina puede dar lugar a sobrecarga volumétrica. En los casos en que el estudio contrastado se programe de forma electiva y se cuente con mayor tiempo podría usarse la solución salina normal o isotónica al 0,9%.

Según la guía de la Sociedad Europea de radiología urogenital (ESUR) (67) , y con un nivel de recomendación de opinión de expertos, en los casos de exposición de segundo paso al medio de contraste o en el caso de administración endovenosa del mismo, podría usarse solo un bolo de bicarbonato al 1,4% antes del uso del procedimiento a dosis de 3 ml/kg/hora de la mezcla luego anotada. En algunos esquemas no se requiere administración posterior. Para su preparación se recomienda que 150 meq de bicarbonato de sodio sean añadidos a 1 litro de dextrosa al 5% en agua. Los 150 meq de bicarbonato de sodio están en 3 ampollas de 50

cc, ó en 15 ampollas de 10 cc con 1 meq/cc. La mezcla queda con una concentración de bicarbonato de sodio de 130 meq/litro y dextrosa al 4,35%.

Si se opta por usar la solución salina como agente de hidratación, en estos casos debe usarse desde 1 hora antes y hasta 6 horas después de la exposición al medio de contraste, la dosis recomendada es de 1 ml/kg/hora.

Si la exposición del medio de contraste es de 1er paso a nivel renal, en caso de usar bicarbonato se recomienda el bolo inicial a 3 ml/kg/hora 1 hora antes y seguir con 1 ml/kg/hora por 4 a 6 horas (67). Si se decide usar solución salina isotónica (0,9%) el Colegio Americano de Radiología recomienda dosis de 1 ml/ kg/hora (o 100 ml) iniciados desde 6 a 12 horas antes de la exposición hasta 4-12 horas después del uso del contraste (2). El racional de este uso diferenciado de la hidratación, es que se considera que el riesgo de la NIC es mayor para los estudios que suponen exposición de 1er paso que los de exposición de 2do paso y por lo tanto la hidratación debe ser más enérgica. No obstante, El nivel de evidencia que soportan todos estos esquemas es recomendación de expertos.

El estudio AMACING trato de evaluar la eficacia clínica de la hidratación. Para ello, se realizó un estudio con 660 pacientes (68). Trescientos treinta y dos recibieron un esquema profiláctico con hidratación y 328 no recibieron hidratación. No hubo diferencia en la NIC en ambos brazos. Pero lo llamativo, es que, en análisis de seguridad, se observaron más casos de descompensación de falla cardíaca en el brazo que recibió hidratación.

En resumen, podría mencionarse que no hay un esquema de hidratación ideal (ver distintos esquemas de hidratación en tabla No.3), que podría usarse por igual solución salina o bicarbonato, pero se debe tratar de evitar tanto la deshidratación como la sobrehidratación.

Tabla No.3				
ESQUEMA DE HIDRATACION EN PREVENCIÓN DE NIC				
GUIA	EXPOSICION AL CONTRASTE	TIPO DE SOLUCION	DOSIS	DURACIÓN
ACR(2)		Solución salina 0,9%	100 ml/kg/hora	Antes de exposición: 6-12 horas antes
		Solución salina 0,9%	100 ml/kg/hora	Después de exposición: 4-12 horas después
ESC(114)		Solución salina 0,9%	1-1,5 ml/kg/hora	Antes de exposición: 12 horas antes
				Después de exposición: 24 horas después
ESUR(3)	Endovenoso	Bicarbonato	3 ml/kg/hora	Antes de exposición: 1 hora antes
	Arterial de 2do paso	Solución salina 0,9%	1 ml/kg/hora	Antes de exposición: 3-4 horas antes
				Después de exposición: 4-6 horas después
	Arterial de 1er paso	Bicarbonato	3 ml/kg/hora	Antes de exposición: 1 hora antes
Solución salina 0,9%		1 ml/kg/hora	Después de exposición: 4-6 horas después	
			Antes de exposición: 3-4 horas antes	Después de exposición: 4-6 horas después

N-ACETILCISTEINA

Se ha investigado mucho sobre el uso de la N-acetilcisteína como protector contra la incidencia de la NIC. Dado su efecto antioxidante, se consideró que como uno de los mecanismos potenciales que causa la NIC es el stress oxidativo, la N-acetilcisteína podría tener una acción protectora. Estas acciones plausibles en la teoría, no se han logrado evidenciar de forma consistente en los estudios clínicos (69-76). Los resultados de múltiples ensayos clínicos y metaanálisis han sido conflictivos, por cuantos algunos muestran efectos protectores y otros no. En general, a la fecha no se recomienda usar la N-acetilcisteína como agente nefroprotector para prevenir la NIC (67).

ESTATINAS

Hay metaanálisis que muestran que las estatinas usadas a altas dosis y por poco tiempo tienen un efecto protector en la aparición de la NIC (76-87). Pero hay también evidencia, a través

de metaanálisis, que solo logran mostrar ese efecto protector cuando la estatina se combina al uso simultaneo de hidratación y N-acetilcisteína. Lo que evidencian estas publicaciones es que alrededor del uso de la estatinas hay una gran heterogeneidad en las cointervenciones, lo que impide hacer una recomendación general sobre su uso (67).

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA.

En dos metaanálisis se ha demostrado que el uso de IECA o ARA2 no ha tenido un efecto protector en la aparición de la NIC (88-90). La guía de la ESUR recomienda no usar estos fármacos para la prevención de la NIC (67).

VITAMINA C

Se considera que su mecanismo de acción radica en su capacidad antioxidante, semejante a la N-acetilcisteína. Hay 2 estudios que han mostrado un efecto protector en la prevención de NIC (91-92). Pero el gran peso de la evidencia está en contra de su efecto protector (93-98). De forma general, no se recomienda su uso.

TRIMETAZIDINA

Zilliang et al, realizaron un metaanálisis para evaluar el efecto de la trimetazidina en la prevención de la NIC. Se incluyeron un total de 6 ensayos clínicos. La trimetazidina se comparó con la hidratación convencional, la dosis en que se usa varía según los ensayos clínicos. En unos casos se ha usado a dosis de 20 mgs cada 8 horas, y en otros, se ha usado en dosis de 35mgs cada 8 horas, siempre desde 48 horas antes de la exposición al contraste. El desenlace que se midió fue la frecuencia de la NIC. La conclusión del metanálisis fue que la trimetazidina puede reducir de forma significativa la incidencia de NIC. No obstante, la calidad y el número de ensayos incluidos fue muy baja (99).

PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO-REMOTO

Esta estrategia no farmacológica, consiste en producir un estímulo isquémico en las extremidades mediante la insuflación de un manguito de presión arterial, con el objeto de generar la liberación de mediadores vasculares que disminuyan el deterioro de la función renal. Se han publicado algunos metaanálisis que reúnen la evidencia de algunos ensayos clínicos (120,121). Estos metaanálisis muestran evidencia a favor del uso del preacondicionamiento isquémico remoto, no obstante, las guías en general aún no lo recomiendan de forma concreta.

REMOCION EXTRACORPOREA DE MEDIOS DE CONTRASTE.

La diálisis en cualquiera de sus modalidades no ha mostrado tener un efecto protector en la ocurrencia de la NIC (61-63). Los medios de contrastes iodados son dializables, pero el uso de hemodiálisis o de hemofiltración no ha disminuido la incidencia de la NIC. Por ello, no se recomienda hacer modificaciones al cronograma de las sesiones de diálisis para lograr algún efecto protector contra la NIC.

BIBLIOGRAFIA.

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* (2012):2,7
2. ACR Manual On Contrast Media 2021. ACR Committee on Drugs and Contrast Media.
3. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28: 2845-2855
4. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, Mehta A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1465–1773.
5. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2013; 267:119-128
6. McDonald RJ, McDonal JP, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, Williamson EE, Kallmes DF. Intravenous Contrast Material–induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon? *Radiology* 2013; 267:106-118
7. Jeffrey H. Newhouse, David Kho, Qasim A. Rao and Justin Starren. Frequency of Serum Creatinine Changes in the Absence of Iodinated Contrast Material: Implications for Studies of Contrast Nephrotoxicity. *AJR* 2008; 191:376–382
8. Karim Lakhal, Stephan Ehrmann, Vincent Robert-Edan. Iodinated contrast medium: Is there a renal problem? A clinical vignette-based review. *Crit Care* (2020) 24:641
9. PB Persson and M Tepel. Contrast medium-induced nephropathy: The Pathophysiology. *Kidney Int* 2006; 69: S8–S10.
10. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, Khan T, Cheng JS, Asif A, Vachharajani TJ. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29:1-9
11. Leyssac PP, Holstein-Rathlou NH, Skott O: Renal blood flow, early distal sodium, and plasma renin concentrations during osmotic diuresis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R1268–R1276.
12. Solomon R, Werner C, Mann D, et al: Effects of saline, manitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1416–1420.

13. Andersen KJ, Christensen EI, Vik H: Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol* 1994; 29:955–962.
14. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C: Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F61–F70.
15. Hizoh I, Strater J, Schick CS, et al: Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: Role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:911–918.
16. Beerl R, Symon Z, Brezis M, et al: Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int* 1995; 47:1806–1810.
17. Haller C, Schick CS, Zorn M, Kubler W: Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 1997; 33:655–665.
18. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow. A study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl* 1992; 378(Pt 3):123-35.
19. Ribeiro L, de Assunção e Silva F, Kurihara RS, et al. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65: 589-96.
20. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J. Vasomotor effects of purinergic agonists in isolated rabbit afferent arterioles. *Am J Physiol* 1992; 263: F1026–F1033.
21. Sund D, Samuelson LC, Yangt, et al. Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: Evidence from mice lacking adenosine 1 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 9983–9988.
22. Brown R, Ollerstam A, Johansson B, et al: Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R1362–R1367.
23. Persson PB: Tubuloglomerular feedback in adenosine A1 receptor deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R1361.
24. Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin mediated arterial vasoconstriction during radio angiography in man. *Adv Exp Med Biol* 1998;454: 225-34.
25. Dawson P: Cardiovascular effects of contrast agents. *Am J Cardiol* 1989; 64:2E–9E.

26. Neagley SR, Vought MB, Weidner WA, Zwillich CW. Transient oxygen desaturation following radiographic contrast medium administration. *Arch Intern Med* 1986; 146:1094–1097.
27. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, et al: Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg* 71:73–76, 1990
28. Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla—Its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647–655, 1995
29. Remy W. F. Geenen , Hylke Jan Kingma, Aart J. van der Molen. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging* (2013) 4:811–820
30. SmPC texts of the ICMs via the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board) in The Netherlands <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl> Last accessed 24/08/2013: Amidotrizoic acid (Urografin); Iobitridol (Xenetix); Iodixanol (Visipaque); Iohexol (Omnipaque); Iomeprol (Iomeron); Iopromide (Ultravist); Ioversol (Optiray); Ioxaglate (Hexabrix); Ioxitalaminic acid (Telebrix).
31. European Society of Urogenital Radiology contrast media Safety Committee guidelines. Accesible at: <http://www.esur.org/guidelines/> Last accessed 24/08/2013
32. Azzalini L, Ojeda S, Demir OM, Dens J, Tanabe M, La Manna A, et al. Recanalization of chronic total occlusions in patients with vs without chronic kidney disease: the impact of contrast-induced acute kidney injury. *Can J Cardiol* 2018;34: 1275–82.
33. Latcha S, Plodkowski AJ, Zheng J, Jaimes EA. Rate and risk factors for AKI after CT scans in a cancer cohort. *Clin Nephrol* 2019;91: 147–54.
34. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89: 615-20.
35. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast associated nephropathy – Old clinical problem and new therapeutic perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 803-6.
36. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaisi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int* 2013;2013: 123589.
37. NICE guideline [NG148]: Acute kidney injury: prevention dawn ign.
38. Scholz P, Weinmann HJ, Mützel W, Staks T. Pharmacokinetics of iotrolan after intravenous injection into healthy volunteers. *Fortschr Geb Rontgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd* 1989; 128:211–214

39. Bolstad B, Borch KW, Grynne BH, Lundby B, Nossen JO, Kloster YF et al. Safety and tolerability of iodixanol. A dimeric, nonionic contrast medium: an emphasis on European clinical phases I and II. *Invest Radiol* 1991; 26(Suppl 1): S201–204
40. Lenhard DC, Frisk AL, Lengsfeld P, Pietsch H, Jost G. The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Invest Radiol* 2013; 48:175–182
41. SmPC texts of the ICMs via the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board) in The Netherlands <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl> Last accessed 24/08/2013: Amidotrizoic acid (Urografin); Iobitridol (Xenetix); Iodixanol (Visipaque); Iohexol (Omnipaque); Iomeprol (Iomeron); Iopromide (Ultravist); Ioversol (Optiray); Ioxaglate (Hexabrix); Ioxitalaminic acid (Telebrix).
42. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:288–296
43. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity; Which pathway? *Radiology* 2005; 235:752–755
44. Rim MY, Ro H, Kang WC, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system block on contrast-induced acute kidney injury: A propensity-matched study. *Am J Kidney Dis* 2012;60: 576-82.
45. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171–178
46. Balemans CE, Reichert LJ, van Schelven BI, van den Brand JA, Wetzels JF. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology* 2012; 263:706–713
47. Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *Bmj* 2015;351: h4395.
48. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1393–9.
49. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7: 1–9.

50. Gurm HS, Seth M, Kooiman J, Share D. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 2242–8.
51. Ma B, Allen DW, Graham MM, Har BJ, Tyrrell B, Tan Z, et al. Comparative performance of prediction models for contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12:e005854.
52. Kooiman J, Gurm HS. Predicting contrast-induced renal complications in the catheterization laboratory. *Intervent Cardiol Clin* 2014; 3:369–377
53. Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D et al. Mehran contrast induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:491–498
54. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 113:1487–1493
55. Abellas-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Mehran contrast nephropathy risk score: is it still useful 10 years later? *J Cardiol* 2016; 67:262–267
56. Luo Y, Wang X, Ye Z, et al. Remedial hydration reduces the incidence of contrast-induced nephropathy and short-term adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single-center, randomized trial. *Intern Med* 2014; 53:2265–2272
57. Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS One* 2013; 8:e60009
58. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Brabec BA, Edmonds PJ, O'Corragain OA, Erickson SB. Oral hydration for prevention of contrast-induced acute kidney injury in elective radiological procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *N Am J Med* 2014; 116:618–624
59. Agarwal SK, Mohareb S, Patel A et al. Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast-induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomized clinical data. *Open Heart* 2015; 2:e000317
60. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010; 45:188–193
61. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast

Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast induced nephropathy. *Coron Artery Dis* 2008; 19:413–419

62. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300:1038–1046
63. Boucek P, Havrdova T, Oliyarnyk O et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients with impaired renal function: a randomized, double blind trial of sodium bicarbonate versus sodium chloride-based hydration. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101:303–308
64. Gomes VO, Lasevitch R, Lima VC et al. Hydration with sodium bicarbonate does not prevent contrast nephropathy: a multicenter clinical trial. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99:1129–1134
65. Ratcliffe JA, Thiagarajah P, Chen J et al. Prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial of sodium bicarbonate and N-acetylcysteine. *Int J Angiol* 2009; 18:193–197
66. Solomon R, Gordon P, Manoukian SV et al. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast induced nephropathy in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1519–1524
67. Aart J. van der Molen, Peter Reimer, Ilona A. Dekkers, Georg Bongartz, Marie-France Bellin, Michele Bertolotto, Olivier Clement, Gertraud Heinz-Peer, Fulvio Stacul, Judith A. W. Webb, Henrik S. Thomsen¹⁰ Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *European Radiology* (2018) 28:2856–2869
68. Estelle C Nijssen, Roger J Rennenberg, Patty J Nelemans, Brigitte A Essers, Marga M Janssen, Marja A Vermeeren, Vincent van Ommen, Joachim E Wildberger. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomized, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 1312–22
69. Hafiz AM, Jan MF, Mori N et al. Prevention of contrast induced acute kidney injury in patients with stable chronic renal disease undergoing elective percutaneous coronary and peripheral

interventions: randomized comparison of two preventive strategies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79:929–937

70. Aslanger E, Uslu B, Akdeniz C, Polat N, Cizgici Y, Oflaz H. Intrarenal application of N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in primary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2012; 23:265–270
71. Inda-Filho AJ, Caixeta A, Manggini M, Schor N. Do intravenous N-acetylcysteine and sodium bicarbonate prevent high osmolal contrast-induced acute kidney injury? A randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9:e107602
72. O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC, Grace PA, Walsh SR. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing peripheral angiography: a structured review and meta-analysis. *Angiology* 2013; 64:576–582
73. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8:e55124
74. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, Arora RR. Role of N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy: a metaanalysis. *Am J Ther* 2016; 23:e172–e183
75. Traub SJ, Mitchell AM, Jones AE et al. N-acetylcysteine plus intravenous fluids versus intravenous fluids alone to prevent contrast-induced nephropathy in emergency computed tomography. *Ann Emerg Med* 2013; 62:511–520
76. Poletti PA, Platon A, De Seigneux S et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast nephropathy in patients with renal impairment undergoing emergency CT: a randomized study. *BMC Nephrol* 2013; 14:119
77. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Ghodrati-pour Z et al. Strategies preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiography: a comprehensive meta-analysis and systematic review of 125 randomized controlled trials. *Angiology* 2017; 68:389–413
78. Su X, Xie X, Liu L et al. Comparative effectiveness of 12 treatment strategies for preventing contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and Bayesian network analysis. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:69–77
79. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Sharma S, Briasouli AA, Afonso L. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase enzyme inhibitors for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of prospective randomized controlled studies. *Am J Ther* 2015;

80. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail* 2015; 37:664–671
81. Li H, Wang C, Liu C, Li R, Zou M, Cheng G. Efficacy of short-term statin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16:201–219
82. Liu YH, Liu Y, Duan CY et al. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography/ percutaneous interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20:181–192
83. Marenzi G, Cosentino N, Werba JP, Tedesco CC, Veglia F, Bartorelli AL. A meta-analysis of randomized controlled trials on statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with and without acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2015; 183:47–53
84. Thompson K, Razi R, Lee MS et al. Statin use prior to angiography for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of 19 randomized trials. *Euro Intervention* 2016; 12:366–374
85. Wang N, Qian P, Yan TD, Phan K. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 2016; 206: 143–152
86. Wu H, Li D, Fang M, Han H, Wang H. Meta-analysis of short-term high versus low doses of atorvastatin preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. *J Clin Pharmacol* 2015; 55:123–131
87. Yang Y, Wu YX, Hu YZ. Rosuvastatin treatment for preventing contrast-induced acute kidney injury after cardiac catheterization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2015; 94:e1226
88. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164:406–416
89. Jo SH, Lee JM, Park J, Kim HS. The impact of renin-angiotensin- aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4,493 patients.

Cardiology 2015; 130:4–14

90. Wu Z, Zhang H, Jin W et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade medications on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129747
91. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2167–2175
92. Wang XT, Yan J, Li L, Su Q. Anti-oxidative vitamin for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20:1385–1410
93. Brueck M, Cengiz H, Hoeltgen R et al. Usefulness of N-acetylcysteine or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac catheterization: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invasive Cardiol* 2013; 25:276–283
94. Dvorsak B, Kanic V, Ekart R, Bevc S, Hojs R. Ascorbic acid for the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic renal impairment: a randomized controlled trial. *Ther Apher Dial* 2013; 17:384–390
95. Li R, Chen H. Prevention of contrast-induced nephropathy with ascorbic acid. *Heart* 2012; 98:E211
96. Albabtain MA, Almasood A, Alshurafah H, Alamri H, Tamim H. Efficacy of ascorbic acid, N-acetylcysteine, or combination of both on top of saline hydration versus saline hydration alone on prevention of contrast-induced nephropathy: a prospective randomized study. *J Interv Cardiol* 2013; 26:90–96
97. Zhou L, Chen H. Prevention of contrast-induced nephropathy with ascorbic acid. *Intern Med* 2012; 51:531–535
98. Shakeryan F, Sanati H, Fathi H et al. Evaluation of combination therapy with vitamin C and pentoxifylline on preventing kidney failure secondary to intravenous contrast material in coronary angioplasty. *Iran Heart J* 2013; 14:17–21
99. Ashkan Heshmatzadeh Behzadi, Behzad Amoozgar, Shalini Jain, Noel Velasco, Umar Zahid, Hamidreza Abbasi, Lutfi Alasadi, Martin R. Prince, MD. Trimetazidine reduces contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography

and angioplasty. A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 12; 100(10): e24603.

100. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 361–371
101. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012; 125:66–78
102. Song K, Jiang S, Shi Y, Shen H, Shi X, Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2010; 32:497–504
103. Vergadis C, Festas G, Spathi E, Pappas P, Spiliopoulos S. Methods for reducing contrast use and avoiding acute kidney injury during endovascular procedures. *Curr Pharm Des*. 2019; 25: 4648-4655
104. Bartholomew B.A, Harjai K.J, Dukkipati S, Boura J.A, Yerkey M.W, Glazier S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1515-1519
105. Chen Y.L ,Fu N.K, Xu J, Yang S.C, Li S, Liu Y.Y et al. A simple preprocedural score for risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014; 83: E8-16
106. Fu N, Li X, Yang S, Chen Y, Li Q, Jin D. et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2013; 64: 1 88-194
107. Ghani A.A, Tohamy K.Y. Risk score for contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2009; 20: 240-245

108. Gao Y.M, Li D, Cheng H, Chen Y.P. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 892-898
109. Liu Y, Liu Y.H, Chen J.Y, Tan N, Zhou Y.L, Li H.L et al. A simple pre-procedural risk score for contrast-induced nephropathy among patients with chronic total occlusion undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2015; 180: 69-71
110. Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C. et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010; 11: 444-449
111. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1780-1785
112. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Apostolakis S, Adina T, Kikas P. et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol.* 2013; 163: 46-55
113. Victor S.M, Gnanaraj A.S V, Deshmukh R, Kandasamy M, Janakiraman E. et al. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2014; 66: 517-524
114. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Oct 1;35(37):2541-619
117. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993;188: 171–178

118. Nyman U, Björk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol.* 2008;49: 658–667
119. Nyman U. Contrast dose, estimated GFR and techniques to reduce contrast dose in PCI – time to consider some basic principles! *J Invas Cardiol.* 2016;28:E126–E127
120. Jin Deng, Yi Lu, Jihong Ou, Xiaofei Shao, Xin Wang, Hongping Xie. Remote Ischemic Preconditioning Reduces the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Moderate Renal Impairment Undergoing Percutaneous Coronary Angiography: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2020;45: 549–564
121. Biming Zhan MD, PHD, Bo Zhu MD, Jianxin Hu MD, Qianghui Huang M, Huihui Bao MD, PHD, Xiao Huang MD, PHD, Xiaoshu Cheng MD, PHD. The efficacy of remote ischemic conditioning in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing coronary angiography or intervention: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020 Mar;25(2):e12706