



Universidad de Navarra
Facultad de Medicina

**Nefropatía inducida por contraste
intravenoso: eficacia comparativa en la
prevención de la aplicación de un protocolo
de hidratación intravenosa (iv) y oral**

Tesis Doctoral

Paloma Leticia Martín Moreno

Febrero 2016



Universidad de Navarra
Facultad de Medicina

Nuria García Fernández, Profesor Contratador Doctor de la Facultad de Medicina, Universidad de Navarra y Consultor del Servicio de Nefrología de la Clínica Universidad de Navarra,

Certifica: Que el presente trabajo: *“Nefropatía inducida por contraste intravenoso: eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral”*, presentado por Dña. Paloma Leticia Martín Moreno, como Tesis Doctoral, ha sido realizado bajo mi dirección.

Pamplona, nueve de febrero de dos mil dieciseis.

Este trabajo de Tesis Doctoral “Nefropatía inducida por contraste intravenoso: eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral” ha sido financiado por:

- Gobierno de Navarra, Departamento de Salud (Exp: 29/2007)
- Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo FIS (Exp: EC08/00203).

**A mi familia, por el apoyo que me
ha prestado todo este tiempo**

Agradecimientos

A la Dra. Nuria García, directora de este trabajo, por su disponibilidad y estímulo constantes, así como por su amistad incondicional.

Al Dr. Pedro Errasti, Director del Servicio de Nefrología, por su apoyo y confianza manifestadas en mi trabajo profesional de cada día.

A la Dra. Nerea Varo, por su disponibilidad y consejo como excelente investigadora.

A la Dra. Carmen Sayón, que en el asesoramiento estadístico de este trabajo ha tenido permanente disponibilidad con actitud docente.

A la Dra. Ana Fortuño, por su colaboración incondicional y siempre motivante en parte del estudio.

Al Dr. Jose Antonio Páramo por su excelente revisión crítica de la redacción final del artículo que ayudó, sin duda, a su publicación.

A los pacientes, sin cuya colaboración generosa y a veces esforzada por el estado de su enfermedad, no hubiera sido posible la realización de este estudio.

Al Servicio de Radiología, especialmente a los médicos y enfermeras del TAC, y a todas las enfermeras y auxiliares de las Áreas de Hospitalización, que hicieron posible con su colaboración completar el estudio en cada paciente.

A todo el Servicio de Nefrología por su permanente apoyo y comprensión, y especialmente a nuestra secretaria Araceli, a Ana e Isabel, del control de nuestra consulta.

A todos los que de alguna forma han colaborado en este estudio desde sus distintos ámbitos de experiencia profesional: el Dr. Eduardo Martínez (Centro de Investigación Médica Aplicada), el Dr. Ignacio Bilbao (Radiólogo Intervencionista especialmente interesado en la nefropatía por contraste) y el Dr. Jorge Iriarte, de demostrada experiencia investigadora.

A mis amigas de Pamplona, especialmente Maria Jesús, Pilar, Rosa, Pili, Lourdes, Elena, Pilar, Lisseth, Ana Laura, Puri, Ana y Nuria, por estar siempre ahí en los buenos y malos momentos. Gracias a todas y por todo.

Y por último, a todo el personal de la Clínica Universidad de Navarra, de la Facultad de Medicina y del CIMA, que formando parte de la Universidad de Navarra construyen un ámbito inmejorable para poder desarrollar un trabajo de investigación.

“MISERANDO ATQUE ELIGENDO”



Abreviaturas

- AKI:** Acute Kidney Injury
- AKIN:** Acute Kidney Injury Network
- ARA-II:** Antagonistas del Receptor de la Angiotensina-II
- AUC:** Área bajo la curva
- BIA:** Bioimpedancia
- CRO:** Compañía de Investigación por Contrato
- CT-1:** Cardiotrophina-1
- DE:** Desviación Estándar
- EBW:** Extracellular Body Water (agua corporal extracelular)
- ELISA:** Enzimoinmunoensayo
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- IBW:** Intracellular Body Water (agua corporal intracelular)
- IC:** Intervalo de Confianza
- IECAs:** Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina
- IL-8:** Interleuquina-8
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- IPF2:** F2-Isoprostanos
- IV:** Intravenoso
- NADPH:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
- NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
- NIC:** Nefropatía Inducida por Contraste
- PA:** Phase angle (ángulo de fase)
- PAD:** Presión Arterial Diastólica
- PAM:** Presión Arterial Media
- PAS:** Presión Arterial Sistólica
- PMA:** Forbol Miristato Acetato
- ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno
- SOD:** Superóxido dismutasa

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimado

TBW: Total Body Water (agua corporal total)

uCT-1: cardiotrofina-1 urinaria

uIL-8: Interleuquina-8 urinaria

uIPF2: F2-isoprostanos urinarios

uNGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin urinaria

URL: Unidades Relativas de Luz

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Historia y definición	2
2. Incidencia	4
3. Fisiopatología.....	7
3.1. Efecto hemodinámico.....	7
3.2. Toxicidad celular por contraste	9
3.3. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de NIC	10
4. Prevención	11
4.1. Hidratación	11
4.2. Vasodilatadores	12
4.3. Antioxidantes.....	13
4.4. Otros	15
5. Papel potencial de los biomarcadores	19
5.1. Cistatina C.....	20
5.2. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)	22
5.3. Interleuquina-8 (IL-8).....	23
5.4. Superóxido dismutasa (SOD)	24
5.5. Isoprostanos.....	24
5.6. Cardiotrofina-1 (CT-1).....	25
5.7. Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa	26
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	28
Hipótesis	29
Objetivos	29
MATERIAL Y MÉTODOS	31
1. Tipo de estudio.....	32
2. Población de estudio.....	33
3. Criterios de retirada del paciente del estudio.....	35
4. Protocolo de trabajo	36
5. Protocolo de administración de contraste iv	39
6. Bioimpedancia.....	40
7. Variables de estudio.....	45
8. Métodos de laboratorio	47
9. Recogida de datos	54
10. Monitorización del ensayo clínico	56
11. Análisis estadístico.....	57

RESULTADOS	60
1. Descripción de la población estudiada.....	61
2. Características demográficas y clínicas basales	63
3. Valores basales de los biomarcadores	65
4. Incidencia de NIC global y según grupos de hidratación	67
5. Resultados del análisis de biomarcadores.....	68
6. Capacidad discriminadora de los biomarcadores	73
7. Estudio de correlaciones.....	77
8. Determinación de pH urinario	82
9. Resultados de la bioimpedancia (BIA).....	83
10. Actividad de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa en células mononucleares	84
DISCUSIÓN	86
1. Incidencia de NIC.....	87
2. Tipos de hidratación.....	89
3. Biomarcadores.....	92
4. Efecto vasoconstrictor del contraste yodado iv.....	101
5. Limitaciones	103
6. Perspectivas.....	104
CONCLUSIONES	105
BIBLIOGRAFÍA	107
ANEXOS	146
Anexo I. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	147
Anexo II. Ficha técnica Bicarbonato Sódico 1/6 M	155
Anexo III. Ficha técnica OralSuero	157
Anexo I. Artículo publicado	160

INTRODUCCIÓN

1 Historia y Definición

La Nefropatía Inducida por Contraste (NIC) es una causa frecuente de fallo renal que se asocia a una estancia hospitalaria más prolongada y aumento de la morbilidad y mortalidad [1, 2, 3].

El primer caso de insuficiencia renal aguda tras la administración de contraste yodado fue publicado en un paciente con mieloma en 1954 [4]. Desde entonces han sido muchos otros los casos descritos en los que se presenta como principal factor de riesgo la insuficiencia renal previa [5, 6]. A finales de los 70 se empezó a utilizar el término de fallo renal agudo inducido por contraste [7, 8] y posteriormente se introdujo el de nefropatía inducida por contraste [9]. En 1996 la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) creó un comité de expertos en seguridad de contraste para dar recomendaciones y elaborar guías de prevención de la nefrotoxicidad de los medios de contraste [10, 11].

La definición de NIC durante muchos años ha sido el aumento de la creatinina plasmática mayor o igual de 0,5 mg/dL o un incremento entre 25-50% del valor basal, entre las 48-72 h (o menos frecuente, entre el 1º y el 5º día) de la administración de contraste y en ausencia de otras causas que lo justifiquen (enfermedad ateroembólica, cirugía, nefrotóxicos, hemodinámica comprometida y/o hipovolemia sintomática) [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Sin embargo, desde 2012 se ha propuesto generalizar la definición de insuficiencia renal aguda, Acute Kidney Injury (AKI), en inglés, establecida por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) en 2005 [18, 19, 20], reconociendo la NIC como un tipo de insuficiencia renal aguda, y que por tanto para su diagnóstico debe cumplirse al menos uno de los siguientes criterios:

- Incremento de la creatinina sérica mayor o igual a 0,3 mg/dL respecto al valor previo a la administración de contraste iv.

- Incremento relativo de la creatinina por encima del 50% respecto al valor previo a la administración de contraste iv.
- Descenso del flujo urinario por debajo de 0,5 mL/kg/h durante al menos 6 h tras la administración de contraste iv.

Este cambio determinó el reemplazo del término inglés “contrast induced nephropathy” y sus siglas “CIN” por “contrast-induced acute kidney injury” y las siglas “CI-AKI”, con su traducción correspondiente al español.

El objetivo de esta nueva definición de AKI fue no sólo garantizar una homogeneidad en la definición de insuficiencia renal aguda sino permitir disponer también de una estratificación de la intensidad del daño de cara al planteamiento terapéutico y pronóstico de cada caso (Tabla 1). Además, más recientemente el mismo grupo, en base a aspectos fisiopatológicos importantes, ha recomendado el estudio de biomarcadores y no sólo de la función renal (creatinina y diuresis) para poder identificar situaciones de posible daño renal agudo aun en ausencia de cambio en la función de filtración glomerular o en la diuresis [21, 22].

Tabla 1. *Criterios del grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) para estratificar la disfunción aguda.*

Categoría	Creatinina sérica	Flujo urinario
1	≥0,3 mg/dL o ↑1,5-1,9 veces el valor basal	<0,5 mL/kg/h durante 6-12 h
2	↑2-2,9 veces el valor basal	<0,5 mL/kg/h durante ≥12 h
3	≥4 mg/dL o ↑3 veces el valor basal	<0,3 mL/kg/h durante ≥24 h o anuria ≥12 h

2 Incidencia

Aun cuando la NIC es la tercera causa de insuficiencia renal aguda en ámbito hospitalario [23], la incidencia descrita en la literatura es muy variable en función de la definición utilizada, de los factores de riesgo concomitantes, y de otros derivados del propio contraste.

Respecto a la definición utilizada, un estudio de NIC en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) a los que se realizó un TAC mostró que la aplicación de diversas definiciones hizo que la incidencia variase del 0 al 11% [24].

Se han descrito múltiples factores de riesgo de NIC, aun cuando los más importantes son la presencia de ERC, diabetes, edad avanzada y deshidratación [25]. Otros menos frecuentes son insuficiencia cardíaca, hipotensión, shock, anemia y administración concomitante de nefrotóxicos entre otros [26, 18, 27]. En cualquier caso parece importante la concomitancia de factores de riesgo, y en especial de la ERC y la diabetes, que podrían elevar la incidencia de NIC hasta el 50% [28, 29]. En pacientes con función renal normal la incidencia descrita es baja (en torno al 5%) [15] si bien, existen menos datos en este tipo de población que en población con ERC.

El tipo, volumen y vía de administración del contraste son otros factores que podrían influir en la incidencia de NIC. Los medios de contraste son derivados triyodados del benzeno [30]. La osmolaridad y la viscosidad son las dos características que definen los tipos de contraste. La osmolaridad expresa el cociente entre el número de átomos de yodo y el número de partículas de contraste, y el yodo liberado del contraste por fotólisis es el mayor causante del efecto citotóxico del contraste. Por este motivo se desarrollaron contrastes de menor osmolaridad (baja osmolaridad e isoosmolares), con el consiguiente aumento de la viscosidad y riesgo de hipoperfusión medular y obstrucción tubular,

por lo que se recomienda calentarlos antes de su administración (la viscosidad es inversamente proporcional a la temperatura), e hidratar para diluirlos y disminuir así su viscosidad [31]. La incidencia de NIC ha demostrado ser mayor con los contrastes hiperosmolares que con los de baja osmolaridad [32, 33], y según el metanálisis de McCullough et al. [34], con los de baja osmolaridad (Iohexol, Iopamidol, Ioversol) respecto al isoosmolar Iodixanol en pacientes con ERC a los que se administra vía intraarterial, lo que no se ha confirmado en un metanálisis reciente [35].

Respecto al volumen de contraste, se ha descrito que volúmenes de contraste de baja osmolaridad o isoosmolares, inferiores a 100 mL, no causarían NIC [36], y que a mayor cociente volumen de contraste/aclaramiento de creatinina, mayor riesgo de NIC [37, 38].

En cuanto a la vía de administración, se ha descrito que la administración intravenosa, como ocurre en el TAC, podría asociar menor riesgo de NIC que la vía intraarterial [14], lo que no siempre se ha podido demostrar [39, 40]. La incidencia de NIC en el TAC en algún estudio se ha situado entre 6,5% y 11% [41]. Sin embargo, recientemente y sobre todo desde el ámbito de la Radiología se está cuestionando que la NIC sea un problema real derivado del uso del contraste intravenoso (iv) [42] apoyándose en parte en trabajos como el de un metanálisis de 13 estudios en pacientes a los que se realizó TAC y compararon recibir contraste iv vs no recibir, describiendo incidencias similares en ambos grupos [43]. Sin embargo, hay que destacar que ese resultado procede de estudios no aleatorizados y por tanto, el motivo de no administrarlo en el grupo control era precisamente que tenían mayor riesgo de NIC por factores concomitantes (deshidratación, shock, toma de nefrotóxicos, fallo cardíaco, cirugía mayor, hemoglobinuria, etc.), lo que explica que presentaran una incidencia de insuficiencia renal aguda parecida a los de los grupos que recibieron contraste iv [44]. Posteriormente, estudios observacionales retrospectivos en TAC [45, 46, 47, 48, 49, 50] y con diferencias metodológicas, no se ponen de acuerdo, describiendo

tanto que no hay riesgo de NIC en población con ERC como que lo habría si la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) es menor de 30 mL/min/1,73 m². Dada la morbi-mortalidad que asocia la NIC y los datos históricos precedentes, se plantea la necesidad de disponer de nuevos ensayos clínicos aleatorizados que contrasten esta hipótesis (da igual poner o no contraste iv respecto al riesgo de NIC) antes de afirmar que el contraste iodado no es un riesgo para el riñón.

3 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos descritos de NIC son varios e interrelacionados, pero hay dos principales. Uno de ellos sería un efecto hemodinámico predominantemente vasoconstrictor, que conlleva hipoxia y consecuentemente, estrés oxidativo. El otro sería el citotóxico directo atribuido al efecto del contraste a nivel intratubular. La magnitud de estos procesos dependerá en gran parte de la concomitancia de otros factores dependientes del propio paciente (presencia o no de ERC, diabetes, etc.) y del contraste (tipo, volumen y vía de administración) [51, 52, 53, 54, 55, 56].

3.1. Efecto hemodinámico

La inyección de contraste iv conlleva una respuesta hemodinámica bifásica a nivel renal consistente en una rápida y transitoria vasodilatación que conlleva un incremento inicial del flujo sanguíneo renal, seguido de una vasoconstricción más prolongada con incremento de las resistencias vasculares intrarenales y la consiguiente disminución del flujo sanguíneo renal, y por tanto, del filtrado glomerular [57, 58]. En estudios experimentales, esta vasoconstricción ha demostrado ser reversible y dependiente de la dosis de contraste administrada en la arteria renal humana y de conejos y perros [59, 52].

La alteración de la hemodinámica renal está favorecida por un aumento del Calcio intracelular sobre todo a través del intercambiador bidireccional $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Este transportador saca calcio del interior de la célula tubular intercambiándolo por sodio, pero en condiciones como la NIC o la isquemia-reperfusión, realiza el transporte en sentido inverso con el consiguiente aumento del calcio intracelular. Entre otros efectos, el exceso de calcio intracelular determina una mayor producción de endotelina-1 a nivel de las células endoteliales, con efecto también

vasoconstrictor [60]. Varios estudios han detectado un aumento transitorio en los niveles plasmáticos o urinarios de endotelina-1 tras la administración de contraste y especialmente en pacientes con ERC [61, 62]. Además, el incremento de la endotelina-1 y la propia isquemia secundaria, causan depleción de adenosina trifosfato (ATP) con el consiguiente acúmulo de adenosina, determinante de la vasoconstricción de la arteriola aferente del glomérulo [63, 64].

Otros factores independientes del calcio, y también relacionados con la vasoconstricción asociada al contraste son la disminución de óxido nítrico y prostaglandina PGE2, ambos vasodilatadores [64].

El mecanismo vasoconstrictor, principal causante de la hipoxia en la médula renal desencadena estrés oxidativo, que junto con el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) favorecido por el mayor calcio intracelular, activan mecanismos de apoptosis en las células del epitelio tubular [60].

El efecto vasoconstrictor del contraste es contrarrestado por los mecanismos de autorregulación de la microcirculación renal, excepto en situaciones como la insuficiencia renal o diabetes mellitus, en las que falla dicho sistema [65].

3.1.a. Hipoxia

La hipoxia medular es uno de los puntos fundamentales en la fisiopatología de la NIC. La médula renal es especialmente vulnerable a la hipoxia porque al mismo tiempo que tiene un alto requerimiento de oxígeno por su capacidad de reabsorción de sal en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, recibe menos del 10% del flujo sanguíneo renal. La administración de contraste afecta al frágil balance entre el aporte de oxígeno y consumo medular, especialmente en pacientes diabéticos [65].

Además la hipoxia se ve agravada por tres procesos que afectan a los vasos medulares (vasar recta): compresión secundaria a la distensión de los túbulos por aumento de la viscosidad, disminución de la velocidad de flujo de la sangre a su través por la menor velocidad de los hematíes y el aumento de su agregabilidad [66], y por último, según datos de un estudio *in vitro*, por el efecto vasoconstrictor

directo del contraste en los vasa recta debido a la reducción de óxido nítrico y el aumento de la respuesta a la angiotensina II [67].

Finalmente, la congestión e hipoxia medular activan el mecanismo de feedback túbulo-glomerular, que conlleva la disminución del filtrado glomerular [68].

3.1b. Estrés oxidativo

La hipoxia generada en la médula renal y el exceso de calcio intracelular aumentan la producción en las mitocondrias de ROS como el anión superóxido o el peróxido de hidrógeno [60, 64].

En condiciones fisiológicas el transporte tubular se asocia con la formación de ROS, sobre todo en la porción gruesa ascendente del asa de Henle medular, donde hay un número muy elevado de mitocondrias. La hipoxia medular en la NIC desencadena el aumento en la producción mitocondrial de ROS que reaccionan con el óxido nítrico disminuyendo sus niveles y por tanto, empeorando la vasoconstricción. De la reacción de las ROS con el óxido nítrico se forma un potente oxidante, el peroxinitrito, que conlleva daño endotelial [69]. Las ROS incrementan la hipoxia celular a través de la disfunción endotelial y de la disregulación del transporte tubular, y causan un daño directo sobre las células tubulares y endoteliales desencadenando apoptosis por vía de las caspasas [54, 70]. Finalmente las ROS, al ser moléculas de señalización extracelular, podrían tener un papel significativo en la acción de vasoconstrictores como angiotensina II, tromboxano A₂, endotelina-1, adenosina y norepinefrina [71].

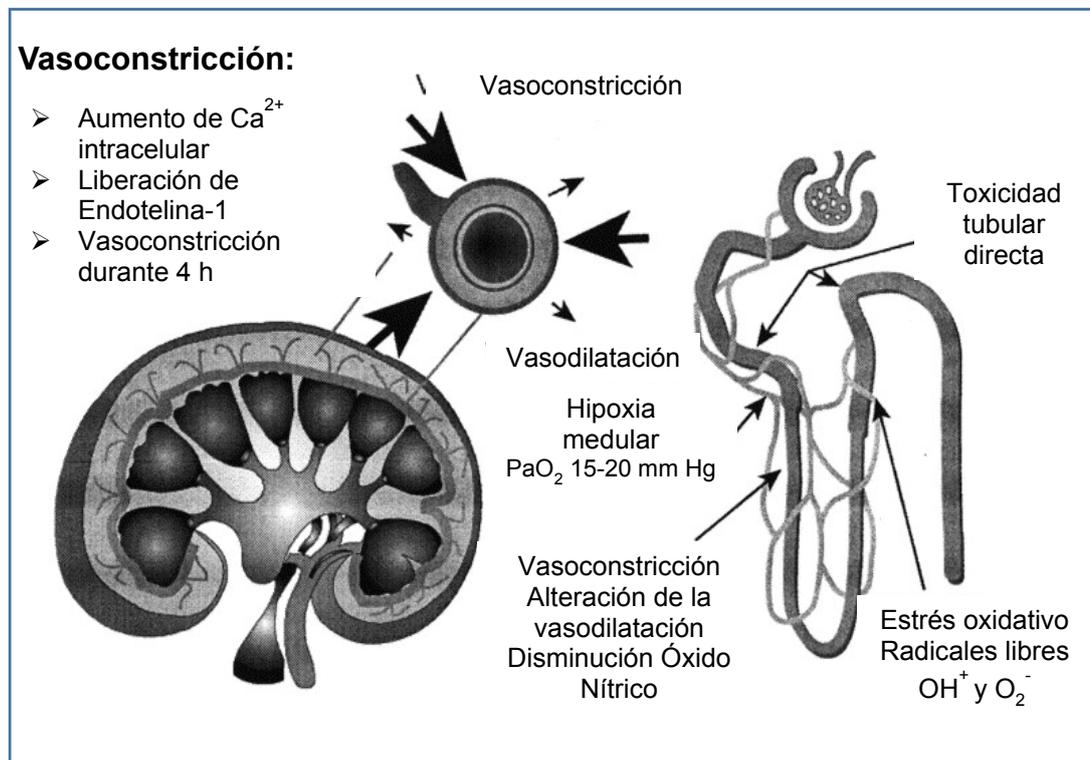
3.2. Toxicidad celular por contraste

El contraste tiene un efecto tóxico directo sobre las células endoteliales, que conlleva una disminución en la producción de óxido nítrico. Posteriormente es libremente filtrado en el glomérulo y no es reabsorbido en el túbulo, de tal forma que su concentración en la orina es igual que en el plasma. Sin embargo, al reabsorberse en los túbulos la mayor parte del agua filtrada, aumenta la concentración del contraste filtrado en la luz tubular con el aumento progresivo de

la osmolaridad y viscosidad del fluido tubular. La toxicidad tubular directa atribuida al contraste implica daño lisosomal con la típica imagen de vacuolización en la microscopía, disminución de la proliferación de las células del túbulo proximal y alteración de su actividad enzimática mitocondrial [72, 73], e inducción de apoptosis incluso en ausencia de hipoxia [74]. La apoptosis de las células tubulares podría producirse por la vía de las caspasas, mediada por el incremento del calcio citosólico [60], y ser inducida también por el estrés oxidativo [75].

3.3. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de NIC

Figura 1. Resumen de mecanismos fisiopatológicos causados por el contraste tomado de Tumlin et al. [52].



4 Prevención

Basándose en los mecanismos fisiopatológicos (vasoconstricción, hipoxia, estrés oxidativo y apoptosis), se han propuesto distintas medidas preventivas que han demostrado una eficacia variable [76, 77, 78, 79, 80]

4.1. Hidratación

El grado de reabsorción tubular del agua depende del estado de hidratación del individuo y de su estado volémico. En sujetos no bien hidratados o hipovolémicos, los mecanismos que desencadenan la reabsorción tubular se activan, sobre todo el sistema renina-angiotensina y la vasopresina [81], con lo que aumenta la concentración tubular del contraste y por ello, la viscosidad urinaria. La expansión de volumen ha demostrado ser la mejor forma de proteger de la vasoconstricción que sigue a la administración de contraste al inhibir dichos mecanismos, tanto el sistema renina-angiotensina-aldosterona como la secreción de vasopresina, e incrementar la síntesis de prostaglandinas. Por otro lado, al diluir el contraste en la luz tubular aminora sus efectos directos como la vasoconstricción renal cortical y la toxicidad sobre las células tubulares [77, 80].

En 1994 se desarrolló el primer ensayo clínico que comprobó la eficacia de la hidratación en la prevención de NIC frente al uso de diuréticos [82]. Desde entonces, múltiples estudios han demostrado la protección de la hidratación intravenosa previa al contraste y con ventaja de los sueros isotónicos frente a los hipotónicos [83, 84]. Algunos estudios han mostrado un posible beneficio adicional del bicarbonato frente al cloruro sódico por su efecto alcalinizante urinario directo con lo que podría disminuir la producción de ROS dependiente del pH, y también inactivar al peroxinitrito [85, 86, 87, 88]. Aunque no siempre se ha podido demostrar este beneficio del bicarbonato iv [89], en varios metanálisis de estudios que lo comparan con la hidratación con suero fisiológico, describen que la hidratación con bicarbonato iv redujo significativamente la incidencia de NIC al

menos en pacientes con enfermedad renal y con o sin diabetes, a los que se sometió a una angiografía urgente con contraste de baja osmolaridad, aunque sin encontrar beneficio en la necesidad de diálisis ni en la mortalidad [90, 91, 92].

Sin embargo, respecto a la eficacia de la hidratación oral en la prevención de NIC, que resultaría de fácil aplicación a pacientes ambulatorios, hay pocos estudios con resultados heterogéneos y difícilmente generalizables por las diferencias en el diseño [93, 94].

En todas las guías clínicas de profilaxis de NIC se han introducido recomendaciones sobre la hidratación iv previa a la administración de contraste al menos en población de riesgo, aunque sin requerir que se examine el estado de hidratación del paciente y su estatus volémico [14, 19, 95].

4.2. Vasodilatadores

Con el objetivo de mejorar el flujo sanguíneo en la médula renal, se han hecho numerosos estudios en la prevención de NIC con sustancias vasodilatadoras.

El fenoldopam, agonista selectivo de la dopamina-1, según resultados de algún estudio experimental [96] podría incrementar el flujo sanguíneo a la médula renal. Sin embargo, en un metanálisis de 5 estudios no mostró beneficio a las dosis usadas (0,1 µg/kg/min) frente a placebo, hidratación con suero salino o N-acetilcisteína, y a dosis mayores producía hipotensión, por lo que no tiene un adecuado perfil de seguridad [97].

Respecto a la teofilina, antagonista de la adenosina, un metanálisis reciente que incluyó 16 estudios con importante heterogeneidad, concluyó que su uso es beneficioso sólo en pacientes con creatinina <1,5 mg/dL [98]. Además tiene la desventaja de presentar importantes interacciones medicamentosas que han limitado su uso [99].

Se han realizado estudios con calcioantagonistas basándose en el papel que ha demostrado tener el exceso de calcio intracelular en la patogénesis de NIC, pero con resultados no siempre beneficiosos [100] atribuidos a que no consiguen bloquear el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, que parece ser el principal responsable del incremento del calcio intracelular [60].

Se han realizado dos estudios [101, 102] con el péptido natriurético atrial, un potente natriurético endógeno producido por los cardiomiocitos, pero con resultados también contradictorios.

La dopamina se ha utilizado en cuatro estudios con pocos pacientes y resultados también contradictorios, lo que sumado a la posibilidad de efectos deletéreos hemodinámicos ha hecho desaconsejable su uso [103, 104, 105, 106].

Por último, se han desarrollado estudios con análogos de la prostaglandina PGE_1 , uno con misoprostol [107], y dos con iloprost [108, 109] con resultados beneficiosos, aunque a altas dosis el iloprost produjo hipotensión importante.

4.3. Antioxidantes

Desde que se describió que las ROS estaban implicados en la patogenia de la NIC, se han realizado muchos estudios que han usado antioxidantes en la prevención de NIC.

El antioxidante más utilizado en pautas orales o intravenosas en la prevención de NIC ha sido la N-acetilcisteína por su posible beneficio en la prevención de la muerte celular inhibiendo la producción de ROS y la apoptosis celular, asociado a su baja toxicidad y bajo coste [110, 111, 19]. Sin embargo su eficacia no se ha podido probar, entre otros, en un estudio [112] sobre su asociación o no a hidratación iv en 2308 pacientes con uno o más factores de riesgo de NIC a los que se realizó una coronariografía o una angiografía. En un metanálisis reciente se concluyó que la N-acetilcisteína no era eficaz en la prevención de NIC [113], pero otro, que incluyó 6 estudios [114] realizados en pacientes a los que se estudió

la eficacia de administrar N-acetilcisteína oral asociada a la hidratación iv versus sólo hidratación previo a un TAC, sí demostró el efecto beneficioso de dicha asociación.

El ácido ascórbico (vitamina C) puede reducir la producción de ROS pero sobre la eficacia de su administración oral en la prevención de NIC hay estudios con resultados contradictorios [115, 116], de ahí que su uso no se haya generalizado.

El Nebivolol es un betabloqueante de 3ª generación que ha demostrado tener efecto antioxidante y vasodilatador al aumentar la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial [117] e inhibir la expresión de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa [118]. Por este motivo se han realizado algunos estudios experimentales y clínicos en el ámbito de la NIC con resultados contradictorios [119, 120, 121, 122, 123].

También se han desarrollado estudios experimentales y clínicos que han probado la eficacia en la prevención de NIC de otros fármacos con potencial efecto antioxidante como tocoferol (vitamina E) [124], Mesna (mercaptoetano-sulfonato Na) [125], glutatión [126], paricalcitol [127], o incluso un inhibidor del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [128], pero son precisos más estudios que confirmen estos datos.

Las estatinas han demostrado que entre sus efectos pleiotrópicos está modular la respuesta inflamatoria, la función endotelial, y la apoptosis. Su acción protectora en la NIC se debe probablemente a la reducción del estrés oxidativo, a la modulación de citoquinas proinflamatorias y a la prevención de la apoptosis celular. Varios metaanálisis recientes han demostrado que una dosis alta administrada en las 24 h previas a la administración de contraste en procedimientos coronarios, es útil en la prevención de NIC especialmente en población de riesgo (con diabetes y/o ERC) [129, 130, 131].

4.4. Otros

Diuréticos

El uso de diuréticos en la profilaxis de NIC se deriva del teórico efecto en la prevención de la obstrucción tubular y en la reducción del consumo de oxígeno por la inhibición del cotransportador Na-K-2Cl [132]. Sin embargo, estos potenciales beneficios han sido contrarrestados negativamente por la hipovolemia secundaria que pueden producir [82].

Eritropoyetina

La administración de agentes eritropoyéticos en estudios experimentales [133, 134] ha demostrado tener efecto antiapoptótico a nivel renal, pero el empleo en algún estudio [135] en la profilaxis de NIC no mostró beneficio.

The RenalGuard™ System

El uso de este procedimiento que combina la hidratación con suero fisiológico 0,9% con furosemida para asegurar un flujo urinario superior o igual a 300 mL/h ha sido probado con éxito en la profilaxis de NIC en un grupo de pacientes con insuficiencia renal previa. Sin embargo, no hay por el momento estudios multicéntricos aleatorizados que lo confirmen [136].

Isquemia remota precondicionada

La inducción deliberada de isquemia transitoria en un órgano protege del daño secundario a fenómenos también de isquemia a otro nivel, como se ha probado en la protección miocárdica. Esto se debe, entre otros efectos, a que induce cascadas de quinasas que previenen el aumento de permeabilidad en las mitocondrias de las células del órgano objetivo reduciendo la muerte celular, y a que reduce el estrés oxidativo tanto por incrementar los antioxidantes (actividad de la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) como por reducir la generación de ROS [137, 138]. La isquemia remota precondicionada podría ser útil en la prevención de NIC en pacientes de riesgo intermedio–alto pero aún no ha sido suficientemente demostrado [139, 140].

Soporte con oxígeno

Un estudio [141] realizado en pacientes a los que se realizó un cateterismo demostró que la administración de oxígeno a 2 l/min mediante gafas nasales desde 10 minutos antes hasta el final del procedimiento disminuyó la incidencia de NIC por disminución de la hipoxia intrarenal, especialmente en pacientes con enfermedad renal moderada.

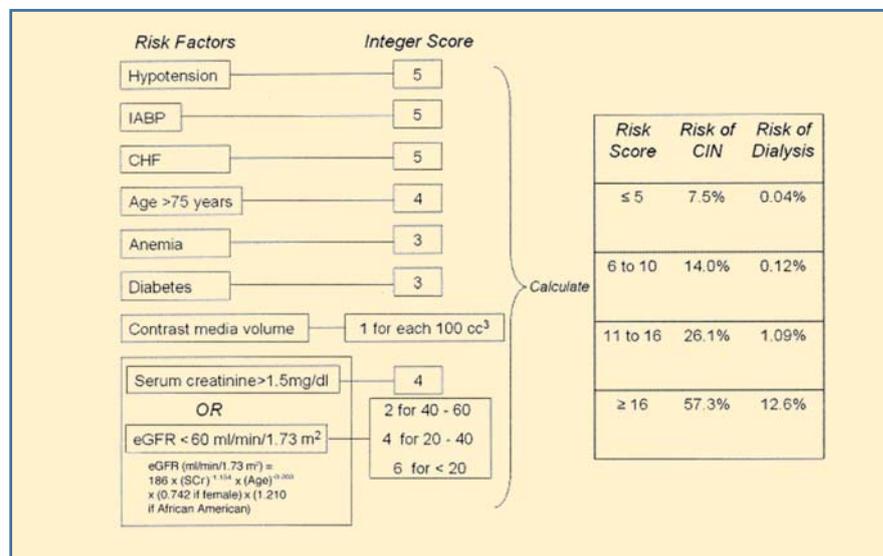
Terapia renal sustitutiva

La hemodiálisis no ha demostrado ser eficaz para una eliminación rápida del contraste que evite el daño renal y por otra parte, su uso podría incrementar el riesgo de NIC por el hecho de que el contacto de la sangre con la membrana del filtro puede activar reacciones inflamatorias subclínicas o liberar sustancias vasoactivas que podrían inducir hipotensión e isquemia renal. Su uso en la prevención de NIC ha mostrado en algunos casos resultados deletéreos [19, 142].

Otras estrategias

Cho et al. demostraron que la implementación en el ámbito hospitalario de un sistema de alarma informatizado que alerte de si un paciente tiene riesgo de NIC por tener por ejemplo una tasa de filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m² sugiriendo que se valore administrar alguna medida de prevención, es útil para disminuir la incidencia de NIC [143]. También ha demostrado eficacia el uso de escalas de riesgo de NIC como las desarrolladas por Mehran et al. [144, 145] (Figura 2) o Marenzi et al. [146] para pacientes sometidos a procedimientos coronarios, que además han demostrado ser útiles para predecir la mortalidad.

Figura 2. Risk score de Mehran et al. [144]



Respecto al tipo de contraste, se recomienda usar los de baja osmolaridad o los isoosmolares [19]. Es conveniente administrar el mínimo volumen de contraste que sea necesario, y puesto que la ERC es uno de los principales factores de riesgo [17], se ha demostrado la utilidad de ajustar el volumen de contraste al grado de función renal mediante el cálculo del cociente volumen/aclaramiento de creatinina para minimizar el riesgo [37, 147].

Es conveniente por último suspender la administración de medicamentos nefrotóxicos al menos 2 días antes de la administración de contraste [19, 95]. Sobre la suspensión de los inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (IECAs) o de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) antes de la administración de contraste hay controversia y de momento no hay suficiente evidencia para recomendarlo, como tampoco la hay de que su administración, por el supuesto beneficio que tendría la inhibición de la angiotensina-II, sea útil en la prevención de NIC [148, 149, 150, 151].

5 Papel potencial de los biomarcadores

Recientemente, The Quality Initiative (ADQI) Group ha recomendado el estudio de una combinación de parámetros funcionales como pueden ser la creatinina y la cistatina C, y de marcadores de daño renal para el diagnóstico precoz de la insuficiencia renal aguda (AKI) [21, 152, 22], que permiten una mayor eficacia tanto en la vigilancia como en el tratamiento. La combinación de estos biomarcadores ayudaría a estratificar a los pacientes que desarrollan AKI en 4 grupos: presencia de daño con o sin pérdida de función, pérdida de función sin daño, y ausencia de daño y de pérdida de función [34] (Figura 3).

Figura 3. *Tipos de AKI según cambios de biomarcadores funcionales o de daño.*

	No daño	Daño presente
No cambio funcional	No cambio funcional ni daño	Daño sin pérdida de función
Cambio funcional	Pérdida de función sin daño	Daño con pérdida de función

Hasta el momento, se reconocían como daño renal agudo los dos cuadrantes inferiores (pérdida de función sin daño y daño con pérdida de función), pero con esta nueva clasificación sólo estarían libres de daño los pacientes sin cambio en los parámetros funcionales ni en los biomarcadores de daño. El estado de daño sin pérdida de función supone una nueva entidad “subclínica”, en la que la alteración de los biomarcadores podría ser seguido o no de la pérdida de función, pero que en cualquier caso se relaciona con peor pronóstico. El peor pronóstico lo tendrían los pacientes del cuadrante inferior derecho, los que presentan daño con pérdida de función [153].

El biomarcador ideal de NIC debería cumplir los siguientes criterios [35]:

- Ser fácil de medir.
- No requerir la administración de una sustancia exógena.
- Ser sensible al cambio.
- Cambiar rápido tras un daño.
- Preferiblemente ser específico del daño causado por el contraste.
- Que se pueda relacionar con objetivos clínicos importantes ej. necesidad de diálisis, muerte, etc.

Entre los marcadores funcionales, además de la creatinina, la cistatina C ha demostrado ser útil. Otros biomarcadores de daño relacionados con mecanismos fisiopatológicos de NIC (toxicidad celular, hipoxia, estrés oxidativo y apoptosis) son Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), interleuquina-8 (IL-8), Superóxido dismutasa (SOD) e isoprostanos [154, 155, 156, 157], y cardiotrofina-1 (CT-1) [158, 159].

5.1. Cistatina C

La cistatina C es una proteína no glicosilada de 120 aminoácidos, miembro de las inhibidoras de las cisteína-proteasas, que es producida de forma constante en todas las células nucleadas [160] y su concentración es independiente de la edad, del sexo y de la masa muscular [161], si bien le influyen otros factores como es la

función tiroidea [162, 163]. Por su bajo peso molecular (13,3 kDa) y su carga eléctrica positiva, es filtrada libremente por el glomérulo y posteriormente catabolizada en las células del túbulo proximal [164]. Por la tasa de producción constante su nivel en sangre depende exclusivamente de la tasa de filtración glomerular, y al no ser secretada a nivel del túbulo, sirve para detectar cambios agudos y crónicos del filtrado glomerular [165, 166, 167]. Sin embargo, no está aún demostrada la utilidad de sus niveles urinarios [168]. También se ha descrito que es un marcador de riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares [169, 170, 171], y se ha relacionado con patología estructural cardíaca [172] y con marcadores de inflamación en ancianos [173].

Numerosos estudios han demostrado la utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de NIC en diferentes tipos de procedimientos con contraste destacando el valor de sus niveles basales o tras la administración de contraste [174, 175, 176]. Respecto al valor basal de la cistatina C, se ha descrito también que un punto de corte del cociente cistatina C/creatinina de 1,23 mg/L/mg/dL tendría un buen valor predictivo de NIC [177], y en un estudio [178] realizado en una población anciana con finalidad predictiva de morbilidad y mortalidad en general, no relacionado con el ámbito de la NIC, se han descrito rangos de referencia de dicho cociente medido en mg/ μ mol. Por otro lado, respecto al aumento de los niveles de cistatina C tras la administración de contraste, destaca el estudio de Briguori et al. [179] que describió que un incremento de la cistatina C $\geq 10\%$ a las 24 h de la administración de contraste predecía el desarrollo de NIC a las 48 h con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85,9%, y que era además predictor independiente de eventos adversos mayores al año, entre ellos muerte y necesidad de diálisis. Esto orienta a que la cistatina C es algo más que un marcador de función renal al aportar su aumento tras el contraste información pronóstica, como también se había descrito en un postanálisis del estudio CARE [180], y que iría en relación a lo publicado en ámbitos distintos a la NIC [181, 178]. Otros estudios también han comprobado posteriormente la capacidad predictiva de riesgo de NIC que tiene el incremento $\geq 10\%$ en la cistatina C a las 24 h del contraste [182] o han empleado la detección de dicho aumento para valorar la eficacia de medidas preventivas de NIC [183].

Sin embargo, a pesar de que el valor de la cistatina C como biomarcador precoz de NIC ha sido ampliamente estudiado, su uso en la práctica clínica no se ha generalizado porque es una determinación más cara que la creatinina y no se disponen de estudios de coste-efectividad [184, 185].

5.2. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) es una proteína que se detecta en orina por su peso molecular, 25 kDa, y por su resistencia a la degradación. Se une covalentemente a la gelatinasa de los neutrófilos humanos y se expresa en bajas concentraciones en células epiteliales y en células tubulares renales, así como, en casos de inflamación o daño, en hígado, pulmón e intestino entre otros [186]. Su principal ligando son los sideróforos, que en el caso de las bacterias son producidos para adquirir hierro, lo que hace que la NGAL ejerza un efecto bacteriostático formando parte de la inmunidad innata [187]. Niveles plasmáticos más elevados se han detectado en pacientes que sufren infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular [188, 189], y se han relacionado con la severidad de enfermedad coronaria en ausencia de enfermedad renal crónica [190] y con peor pronóstico del cáncer [191].

La NGAL es filtrada libremente por el glomérulo y reabsorbida casi completamente por endocitosis en el túbulo proximal, por lo que su detección en orina sólo es posible si se daña el túbulo proximal, lo que impediría su reabsorción, o si aumenta mucho su secreción directa en el túbulo distal [186, 192]. Se ha descrito que el aumento de la NGAL en plasma durante el fallo renal agudo no sólo se debe a la disminución del filtrado glomerular, sino que en esa situación aumenta su expresión a nivel de otros órganos, como hígado y pulmón [193]. Se plantea que esa inducción de NGAL durante el daño renal agudo podría llevar a atenuar la apoptosis y limitar el daño [194].

Se ha propuesto la NGAL como biomarcador ideal del daño tubular y también del fallo renal agudo, al detectarse su incremento antes que el de la creatinina en

múltiples estudios experimentales y clínicos [195, 196, 197, 198, 199]. Esto ha llevado a que, según algunos autores, su papel en el fallo renal agudo se asemeje al de la troponina en la isquemia miocárdica [200]. Incluso se ha llegado a plantear su uso como diagnóstico de daño renal agudo subclínico en ausencia de cambios en la creatinina [201]. Singer et al. [202] señalan que los problemas que dificultan comparar los estudios son el momento de determinación de la NGAL y la metodología empleada para medirla, ya que hay quienes usan ensayo inmunoenzimático (ELISA), Western Blotting, o plataformas de laboratorio clínico estandarizadas como el Triage Assay (Alere) para la NGAL plasmática o el ARCHITECH (Abboth) para la urinaria.

En la NIC, la NGAL también ha sido estudiada como biomarcador precoz en suero o plasma y en orina. Su cinética depende de la función renal, de forma que en pacientes con función renal normal se ha descrito que el pico de NGAL tras las administración de contraste para un procedimiento coronario, medido mediante ELISA, en plasma se produce entre las 2 h y las 4 h, y en orina entre las 4 y las 12 h [203, 204].

Finalmente, la NGAL ha demostrado en algunos estudios tener un valor pronóstico sobre la intensidad del daño renal agudo, la mortalidad y la necesidad de diálisis [205, 206].

5.3. Interleuquina-8 (IL-8)

La interleuquina-8 (IL-8) es una quemoquina de un peso molecular de 8 kDa producida en muchos tipos de células, monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales [207], y también en las células epiteliales del túbulo proximal, en respuesta al estímulo inducido por citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α) [208]. Ejerce su actividad quimiotáctica sobre los neutrófilos, los activa, e induce la producción en ellos de anión superóxido [209, 210]. Se ha detectado aumento de IL-8 en suero u orina en varias enfermedades glomerulares [211], en pielonefritis aguda [212, 213], así como en el ámbito de la insuficiencia renal aguda

en contexto de cirugía cardíaca, tras el trasplante hepático y en la isquemia-reperfusión tras el trasplante renal [155, 214, 215, 216].

Sin embargo, a pesar de que por sus características podría ser un buen biomarcador, apenas hay datos publicados en el ámbito de la NIC [217, 218].

5.4. Superóxido dismutasa (SOD)

Las superóxido dismutasas son un grupo de metaloenzimas con potente acción antioxidante que catalizan la dismutación de anión superóxido (O_2^-) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual después es convertido en H_2O y O_2 por acción de la glutatión peroxidasa y/o catalasa. En las células humanas hay tres tipos: una que contiene cobre y zinc, presente a nivel intracitosólico y nuclear, otra que contiene manganeso, presente a nivel intramitocondrial, y otra extracelular que está presente en plasma, linfa y líquido sinovial, y en diversos tejidos como el riñón adulto normal. La superóxido dismutasa extracelular contiene un dominio de unión a heparina en su extremo carboxiterminal que lo fija a la matriz extracelular donde ejerce su acción sobre el anión superóxido [219].

Hay estudios experimentales que han descrito que la actividad de la superóxido dismutasa puede disminuir por la acción del contraste yodado, o que su administración podría ser protectora frente a NIC, pero a nivel clínico no está lo suficientemente demostrada [220, 221].

5.5. Isoprostanos

Los isoprostanos son esteroisómeros de las prostaglandinas derivados de forma no enzimática, independiente de la ciclooxigenasa, de la peroxidación in situ de los fosfolípidos unidos al ácido araquidónico [222]. Sus niveles en plasma u orina se consideran un marcador sensible del estrés oxidativo in vivo [223] y parecen ser mediadores de efectos biológicos importantes como vasoconstricción arteriolar

glomerular y retiniana, incremento del factor de crecimiento transformante β en células mesangiales y glomerulares de ratas diabéticas, fibrosis hepática o agregación plaquetaria [224, 225]. En el ámbito de la NIC se han llevado a cabo estudios en los que se busca detectar cambios en sus niveles, especialmente urinarios, como marcador del daño por estrés oxidativo que se postula en este proceso [226].

5.6. Cardiotrofina-1 (CT-1)

La cardiotrofina-1 (CT-1) es una citoquina de 21,5 kDa, miembro de la familia de la IL-6, que ejerce su acción uniéndose al complejo formado por la glicoproteína 130 y el receptor del factor inhibidor de la leucemia [227]. Se expresa sobre todo a nivel cardíaco, pero también, entre otros tejidos, en músculo, timo, riñón, páncreas, pulmón, hígado y tejido adiposo [228, 229]. La CT-1 tiene propiedades citoprotectoras y tróficas por su efecto antiapoptótico frente al daño isquémico o tóxico, como se ha observado en cardiomiocitos [230], hepatocitos [158] y neuronas [231]. Se han detectado concentraciones plasmáticas elevadas en estados patológicos como hipertensión, cardiopatía isquémica, fallo cardíaco, diabetes, síndrome metabólico, obesidad y enfermedad renal crónica asociada a hipertrofia ventricular izquierda [232, 233, 234], y su expresión en la íntima carotídea en estadios iniciales de aterosclerosis relacionándola con su progresión [235].

En estudios experimentales la infusión crónica de CT-1 a nivel renal podría ejercer un efecto profibrótico [236]. Sin embargo, en otros de isquemia-reperusión y de NIC, su infusión en dosis menores mejoró la hemodinámica y redujo el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis [159, 237].

5.7. Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa

El sistema de las Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasas formado por siete enzimas, Nox1, Nox2 (gp91phox), Nox3, Nox4, Nox5, Duox1 y Duox2 [238], ha demostrado ser una fuente importante de ROS, especialmente en el contexto de patología cardiovascular y renal entre otras. Están presentes en células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos, monocitos/macrófagos, células del epitelio tubular renal, etc. [239, 240]. Las ROS derivados del sistema NADPH oxidasa juegan un papel en las señales celulares como segundos mensajeros mediando efectos hormonales, regulando la actividad de canales iónicos, la diferenciación adipocitaria, en la senescencia y en la apoptosis entre otros [241]. Fármacos como las estatinas, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el Nebivolol han demostrado que pueden inhibir la expresión y actividad de la NADPH oxidasa [242, 243].

El sistema NADPH oxidasa a nivel intrarrenal incluye las isoformas Nox 1, Nox2, Nox4 y Nox5. Las ROS que generan están implicados en procesos fisiológicos renales como gluconeogénesis, transporte de glucosa, feedback túbulo-glomerular y transporte electrolítico [241]. Sin embargo, el aumento en la expresión de Nox2, Nox4 y Nox 5 en estudios experimentales se ha relacionado con nefropatía diabética, fibrosis renal, ERC e hipertensión [241, 244, 245], y ha demostrado tener un papel en la nefrotoxicidad por fármacos como ciclosporina, tacrolimus o cisplatino [246, 247, 248], así como en la NIC [240, 249].

Los monocitos y macrófagos (fagocitos) contienen Nox2. Esta enzima tiene 2 unidades en la membrana, p22phox y gp91phox, que juntas forman el flavocitocromo b558, y varios componentes citosólicos. Cuando las células son activadas por un estímulo infeccioso o inflamatorio entre otros, los componentes citosólicos migran a la membrana y se unen al flavocitocromo b558 para activar la oxidasa [250]. El aumento de la producción de anión superóxido derivado de la NADPH fagocitaria se ha relacionado con aterosclerosis, grosor íntima-media carotídeo, disfunción endotelial en la diabetes, insulino-resistencia en pacientes

con síndrome metabólico y obesidad [239, 251, 252, 253]. Hasta el momento no hay datos sobre la actividad de la NADPH fagocitaria en la NIC.

Exceptuando cistatina C y NGAL, a pesar de que los demás biomarcadores descritos (IL-8, SOD, isoprostanos y CT-1), por su posible implicación en los mecanismos fisiopatológicos de la NIC, podrían ser útiles, hay pocos estudios clínicos que los avalen.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



Hipótesis

La importancia de la NIC en pacientes hospitalizados y la eficacia en la prevención de la aplicación de protocolos de hidratación iv son hechos constatados en la bibliografía científica. Sin embargo, el hecho de que la detección de NIC se base en un aumento de la creatinina habitualmente después de 24 h, limita el seguimiento del paciente ambulatorio al que cada vez se realiza con más frecuencia estas exploraciones radiológicas y sin posibilidad, en la mayoría de los casos, de realizar hidratación iv previa al procedimiento.

Proponemos que en pacientes de bajo riesgo la hidratación oral puede ser eficaz en la prevención de NIC y que no obstante, resulta necesario identificar, marcadores de NIC más precoces que la creatinina y en relación con los mecanismos patogénicos principales de esta complicación (vasoconstricción con estrés oxidativo e inflamación que conllevan daño tubular).



Objetivos

El objetivo general de este trabajo fue estudiar el efecto de la hidratación oral en la prevención de la nefropatía inducida por contraste y evaluar la utilidad de un conjunto seleccionado de biomarcadores en el diagnóstico precoz de la nefropatía inducida por contraste.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

1. Evaluar la incidencia de NIC en una población de bajo riesgo.
2. Comparar la eficacia de la hidratación oral frente a la intravenosa (iv) en la prevención de la NIC para valorar si podría generalizarse su uso, de tal forma que se pueda disponer de un protocolo de prevención de la NIC aplicable tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios.
3. Definir marcadores más precoces de la NIC útiles en la práctica clínica que permitan un seguimiento de la función renal en los pacientes en los que se precise.
4. Profundizar en los mecanismos patogénicos de la NIC mediante estudios *in vitro*.

MATERIAL y MÉTODOS

1 Tipo de estudio

Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, controlado y no ciego.

A diferencia de los estudios observacionales, en los estudios experimentales el investigador controla la exposición y las condiciones de aplicación, lo que aumenta la calidad de la evidencia de las conclusiones obtenidas. Además los resultados obtenidos pueden ser reproducidos por otros autores y ser comparados con los de otros estudios.

Los ensayos clínicos además tienen direccionalidad anterógrada (de la exposición al efecto) y temporalidad concurrente (el investigador está presente en el momento de la exposición y en el del efecto).

Un elemento fundamental es la asignación aleatoria de las intervenciones de forma que se produzcan grupos comparables. Es una forma fiable de distribuir de manera homogénea entre los grupos las variables confusoras que puedan existir, tanto las conocidas como las desconocidas [254].

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la Universidad de Navarra, por la Agencia Española del Medicamento (Nº EUDRACT 2008-000621-19) y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Navarra (código de protocolo NIC2117). Se realizó de acuerdo con "Note for Guidance on Good Clinical Practice" (CPMP/ICH/135/95 del 1 de mayo de 1996), Real Decreto 223/2004 de febrero de 2004 y la Declaración de Helsinki (versión revisada de Seoul, 2008), y se registró en clinicaltrials.gov (NCT00908843).

El día previo a la administración de contraste yodado, tras obtenerse el consentimiento informado firmado de cada paciente para participar en el estudio, se les asignó aleatoriamente (proporción 1:1:1) a uno de los 3 grupos de hidratación que se describirán posteriormente.

2 Población de estudio

Entre agosto 2008 y mayo 2012 se incluyeron 132 pacientes hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra que iban a recibir contraste yodado (Iohexol) durante la realización de un TAC o arteriografía solicitado por su médico responsable. Los pacientes incluidos debían cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Estar hospitalizado con previsión de continuar al menos 48 horas.
- Tener una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) por la fórmula MDRD-4 ≥ 30 mL/min/1,73 m² [255].*
- Previsión de que recibirá aproximadamente 120 mL de Iohexol (omnipaque® 300 mg I/mL Ge Healthcare Bio-Sciences, s.a.u.) durante la realización de un TAC (abdominal, de cuerpo entero, de cuello y tórax, o pélvico), o arteriografía de miembros inferiores en las 24 horas siguientes.

* En los pacientes en los que pudiera haber un importante déficit de masa muscular se estimaría el aclaramiento de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas y corregida por la superficie corporal.

Criterios de exclusión:

- Tener un TFGe < 30 mL/min/1,73 m².
- Diabetes mellitus.

- Patología crónica descompensada: insuficiencia cardiaca clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reagudizada por sobreinfección respiratoria o sobrecarga hídrica pulmonar, o hipertensión arterial no controlada definida como superior a 150/90 mm Hg a pesar del tratamiento farmacológico.
- Haberse realizado un procedimiento con contraste iv en la semana precedente o una colonoscopia en las últimas 48 h.
- Recibir nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aminoglucósidos y/o quimioterápicos nefrotóxicos) en las últimas 48 h o previsión de recibirlos en horas posteriores.
- Alergia al contraste yodado.

Diariamente revisábamos la agenda del TAC y las citaciones de arteriografía de Cirugía Vasculardel día siguiente para detectar pacientes ingresados que cumplieran los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión del estudio. Tras obtener la aprobación verbal de su médico responsable, visitábamos al paciente en su habitación para explicarle en qué consistía el estudio y obtener el consentimiento firmado del que se le entregaba una copia. En el caso de que el paciente no pudiera firmar, podía dar su consentimiento oral ante testigos o, en el caso que fuera preciso, podía firmar el consentimiento su representante legal. Se registraba en las notas de evolución del Sistema Informático de la Clínica Universidad de Navarra que había sido incluido en el estudio.

La hoja de información al paciente se adjunta en el **Anexo I**.

3

Criterios de retirada del paciente del estudio

La retirada de un paciente del estudio podía producirse por cualquiera de las siguientes razones:

- Voluntad del participante.
- Incumplimiento significativo del protocolo.
- Enfermedad intercurrente no prevista que implicara inestabilidad hemodinámica, anemia y/o deshidratación ej. hemorragia severa.
- Aparición de acontecimientos adversos u otras situaciones que, en opinión del investigador, supusieran un riesgo ej. reacción alérgica a algún componente del OralSero.
- Detección de algún criterio de exclusión durante el estudio.

La retirada se documentó en la historia clínica del paciente, indicando los motivos.

4 Protocolo de trabajo

Se revisó en todos los casos la historia clínica del paciente para obtener datos demográficos, antecedentes personales, registro de enfermería al inicio del estudio (peso, talla, índice de masa corporal y presión arterial) y medicación concomitante que pudiera tener influencia potencial en el desarrollo o no de NIC (calcioantagonistas, inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), diuréticos, estatinas y N-acetilcisteína). También se registraron los sueros que pudieran llevar los pacientes.

Se comunicó al sujeto y a la enfermera responsable la necesidad de recoger la orina en un periodo de 12 h previo a la administración de contraste y de 12 h posterior a la administración del mismo (debiendo tomar una muestra intermedia a las 4 h). También se les recordó la necesidad de obtener muestras para realizar determinaciones analíticas antes de la administración de contraste y a las 4, 12 y 24 h tras la administración del mismo, y si siguieran ingresados, a las 48 h. Para evitar punciones venosas repetidas, en el caso de que el paciente no tuviera ninguna vía, con la extracción analítica previa a la administración del contraste se dejaba colocado un abocath de 20 G en vena periférica salinizado hasta la extracción de las 24 h y 48 h post-contraste.

Tras la inclusión del paciente en el estudio se procedía en el Servicio de Farmacia a su asignación aleatoria a uno de los 3 grupos de hidratación mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador, en proporción 1:1:1.

Los 3 grupos de hidratación eran los siguientes:

- Grupo I: administración 3 mL/kg/h iv de Bicarbonato sódico 1/6 M (Mein® Laboratorios Fresenius Kabi) durante 1 hora antes de la administración del contraste.

- Grupo II: administración de 75 mL/10 kg de peso vía oral de una solución comercial de Citrato sódico (OralSuero® Casen-Fleet Laboratories) (1380 mg/L de sodio), equivalente a 0,1 g de sodio/10 kg, repartido en 4 tomas durante las 4 h previas a la administración del contraste. La dosis se calculó para administrar una cantidad de sodio similar a la que fue administrada a los pacientes del Grupo I.
- Grupo III: no se indicó hidratación específica.

El farmacéutico encargado de los ensayos clínicos, o en su defecto, el de guardia, dispensaba el Bicarbonato sódico o la solución oral de Citrato sódico según correspondiera etiquetando el envase de acuerdo con lo establecido en el anexo 13 de las Normas de correcta fabricación de la Unión Europea. Dicha etiqueta, de la que se guardaba una copia, incluía los siguientes datos:

- Dosis, momento y vía de administración (iv y oral).
- N° de identificación del paciente (1-132) y Grupo de pertenencia (I, II, III).
- Fecha de administración (día/mes/año).
- Nombre y n° de busca de localización del investigador responsable directo de la aplicación del protocolo (presente siempre en el hospital los días del estudio).
- Lugar de administración: Planta de Hospitalización y N° de habitación.

Etiqueta:

Dosis/momento/vía.: _____

Código ensayo: NIC2117 Promotor: ICTN

Paciente n°: _____ Grupo: I II III

Fecha administración: ____/____/____

Nombre del investigador: Dra. Martín N° busca: 567

Lugar admón. de la medicación: _____(Planta y hab)

Se prescribía en la orden médica del paciente las indicaciones para que la enfermera responsable del paciente administrara, o bien el volumen pautado de Bicarbonato 1/6 M por vía intravenosa en 1 h, o la solución oral de Citrato sódico repartida en 4 tomas (1 vasito por hora), antes de la administración de contraste. Posteriormente, como es habitual, debía validar la administración informáticamente.

El tetrabrick del OralSuero se guardaba en nevera durante el periodo de administración (4 h) para garantizar su conservación. En todos los casos fue bien tolerado.

Se registraron las cifras de presión arterial antes y después de la hidratación, así como las posibles incidencias que pudieran alterar los resultados del estudio, como por ejemplo que no se hubiera administrado correctamente el suero.

La composición del Bicarbonato y de la solución oral eran las siguientes (fichas técnicas completas en **Anexo II y III**) (Tabla 2):

Tabla 2. Contenido de electrolitos del Bicarbonato y del OralSuero

- Bicarbonato 1/6 Molar: bicarbonato sódico, agua para inyección c.s.
- OralSuero: cloruro sódico y potásico, citrato sódico, glucosa, aroma de naranja, edulcorante (E-950), colorante (E-110), citrato (13,9 mosm/l) y agua purificada.

IONES	BICARBONATO 1/6 M		ORALSUERO	
	mmol/l	meq/l	mmol/l	meq/l
Bicarbonato	167	167		
Sodio	167	167	60	60
Cloro			38	38
Potasio			20	20

5

Protocolo de administración de contraste iv

El contraste fue administrado a los pacientes por vía iv para la realización de un TAC, o por vía intraarterial para la realización de una arteriografía. En el caso del TAC se usó una bomba inyectora que garantizaba la administración del volumen exacto de contraste que se hubiera programado, a una velocidad de 2-5 mL/segundo.

La enfermera del TAC registró en el Sistema Informático de la Clínica Universidad de Navarra el tipo y volumen de contraste administrado y las incidencias durante el procedimiento.

El contraste iodado usado en todos los casos fue iohexol (Omnipaque® 300 mg I/mL, GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U.), un contraste de baja osmolaridad (Tabla 3).

Tabla 3. Composición del Omnipaque®

Principio activo	Concentración	Osmolalidad Osm/kg H ₂ O 37°C	Viscosidad (mPa.s)	
			20°C	37°C
Iohexol	300 mg Iodo/mL	0,64	11,6	6,1

Además incluía como excipientes: 0,012 mg de sodio (edetato de calcio y sodio), ácido clorhídrico y agua.

6 Bioimpedancia

La bioimpedancia (BIA) o el análisis de la impedancia bioeléctrica [256, 257] es una técnica no invasiva que proporciona un análisis completo de la composición corporal incluyendo: agua (total, extracelular e intracelular), grasa, masa libre de grasa y masa celular. Este estudio se realizó con el objetivo de detectar posibles cambios en la proporción corporal de agua en relación con los protocolos de hidratación aplicados.

Esta técnica de valoración de la composición corporal se basa en el principio de que los tejidos se comportan como conductores y/o aislantes (dieléctricos) de una corriente eléctrica dependiendo de su composición, de tal forma que el agua y los adipocitos y la solución electrolítica de la grasa son buenos conductores, mientras que las gotas lipídicas propiamente y el hueso son malos conductores (aislantes). La BIA se basa en la administración de una corriente eléctrica alterna de una intensidad muy pequeña, que produce una tensión eléctrica, mayor cuanto mayor sea la impedancia eléctrica del material (Z). El equipo obtiene el valor de la impedancia (Z) a partir de las medidas de amplitud de corriente, amplitud de tensión y el desfase entre tensión y corriente (ángulo de fase). La impedancia (Z) se puede descomponer en dos miembros medibles: la resistencia (R) y reactancia (X_c). La R representa la resistencia de los tejidos al paso de una corriente eléctrica y viene determinada sobre todo por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra- y extracelulares. La X_c viene determinada por las propiedades dieléctricas o aislantes de los tejidos que acumulan temporalmente las cargas eléctricas.

La técnica que se utilizó fue la bioimpedancia vectorial, basada en un equipo que realiza las mediciones a una única frecuencia (50 KHz). Esta frecuencia es considerada estándar y óptima por generar un vector de bioimpedancia con un ángulo de fase máximo en un rango amplio de frecuencias (1 a 1000 KHz).

El aparato utilizado fue el modelo Electro Fluid Graph (EFG®) de Akern Bioresearch (Florencia, Italia) presentado en imagen a continuación:

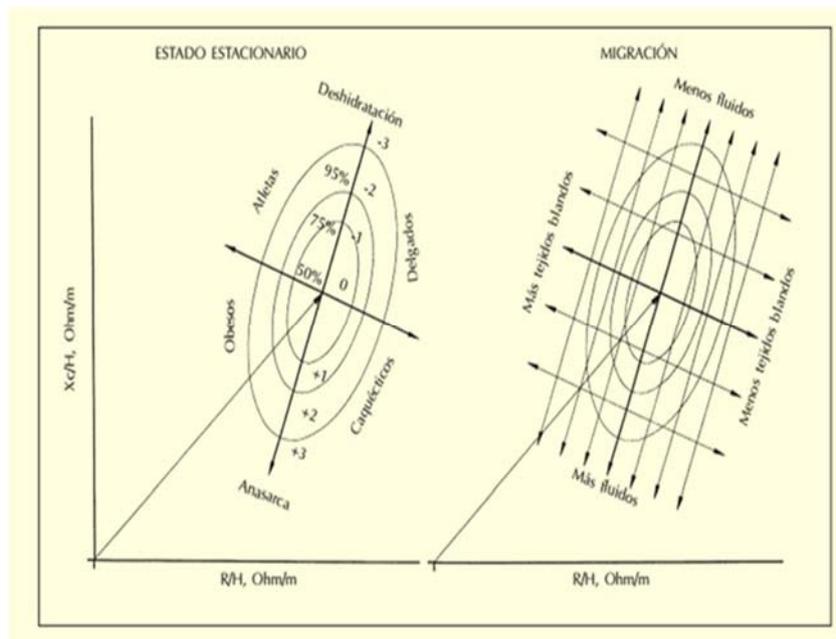
FIGURA 4. *Aparato de Bioimpedancia (Electro Fluid Graph)*



La metodología estandarizada para realizar una BIA de cuerpo entero consiste en la colocación de 4 electrodos: dos a través de los cuales se introduce una corriente alterna de amperaje muy bajo (generada por el impedanciómetro) y otros dos que la recogen midiendo, entre estos, los valores de impedancia, resistencia y reactancia corporal. Las medidas deben tomarse en posición de decúbito supino para disminuir los efectos de la gravedad en la tendencia de remansar el agua en las extremidades inferiores después de la bipedestación, y los electrodos deben disponerse en la mano-muñeca y el pie-tobillo, siempre del mismo lado.

En el BIA vectorial el vector impedancia resultante es confrontado por vía gráfica con la distribución de vectores de la población sana de referencia predefiniendo cuatro situaciones patológicas por exceso y defecto. Dos de esas situaciones en relación con fluidos (deshidratación y anasarca) en el eje vertical y las otras dos en relación con el tejido blando (grasa y músculo) en el eje horizontal (Figura 5).

Figura 5. Representación gráfica de BIA vectorial tomado de Piccoli et al. [256]



La BIA fue realizada por la enfermera de la consulta de Nefrología (Figura 6) a los pacientes (excepto portadores de marcapasos y/o amputados) del Grupo I y II en dos ocasiones, una 4-6 h antes de la administración del suero, y otra tras administración del mismo. A los pacientes del Grupo III (sin hidratación específica) sólo se realizó la BIA una vez, antes de la administración de contraste.

Figura 6. Método de realización de BIA



Posición estándar del sujeto:

- Posición supina.
- Miembros inferiores: abducción de 45°.
- Miembros superiores: abducción de 30°.
- Tras 5-10 min de reposo.

Tras la realización de la medición, los datos iniciales almacenados en el aparato se descargan mediante el programa Bodygram PRO® v. 2.0 de Akern Bioresearch (Florencia, Italia). Este programa presenta los resultados del análisis en distintas formas, uno gráfico (representación vectorial y análisis extensos corregidos por peso y talla) y otro numérico, por compartimentos de composición corporal (valores absolutos y %) y variables dando los rangos de referencia normales para la edad, sexo y peso del paciente.

A continuación se incluye (Figura 7) una de las salidas de resultados de un paciente (representación vectorial y valores numéricos):

Figura 7. Representación vectorial y valores numéricos de BIA



Tras realizarlo y procesar los datos, la enfermera recogía los siguientes valores:

- Total body water (TBW): agua corporal total.
- Extracellular body water (EBW): agua corporal extracelular.
- Intracellular body water (IBW): agua corporal intracelular.
- Phase angle (PA): ángulo de fase.

7 Variables del estudio

Se extrajo sangre en tubos Vacutainer, antes de la administración de contraste (un tubo con heparina de 5 mL, uno de suero de 5 mL y uno con citrato de 5 mL) y a las 4 (un tubo de suero de 5 mL y uno con citrato de 5 mL), 12 (un tubo de suero de 5 mL) y 24 h (un tubo con heparina de 5 mL). Si permanecían ingresados se obtenía un tubo con heparina de 5 mL a las 48 h de la administración del contraste.

Las muestras obtenidas se llevaban al laboratorio a temperatura ambiente donde, a excepción de la creatinina plasmática y la cistatina C, que se procesaban en el momento, el resto se alicuotaban y almacenaban a -80°C para el posterior procesamiento en bloque que disminuyera la variabilidad interensayo.

Las muestras de orina se recogieron durante 12 h antes de la administración de contraste y durante 12 h después, tomando una muestra del volumen que se había recogido a las 4 h.

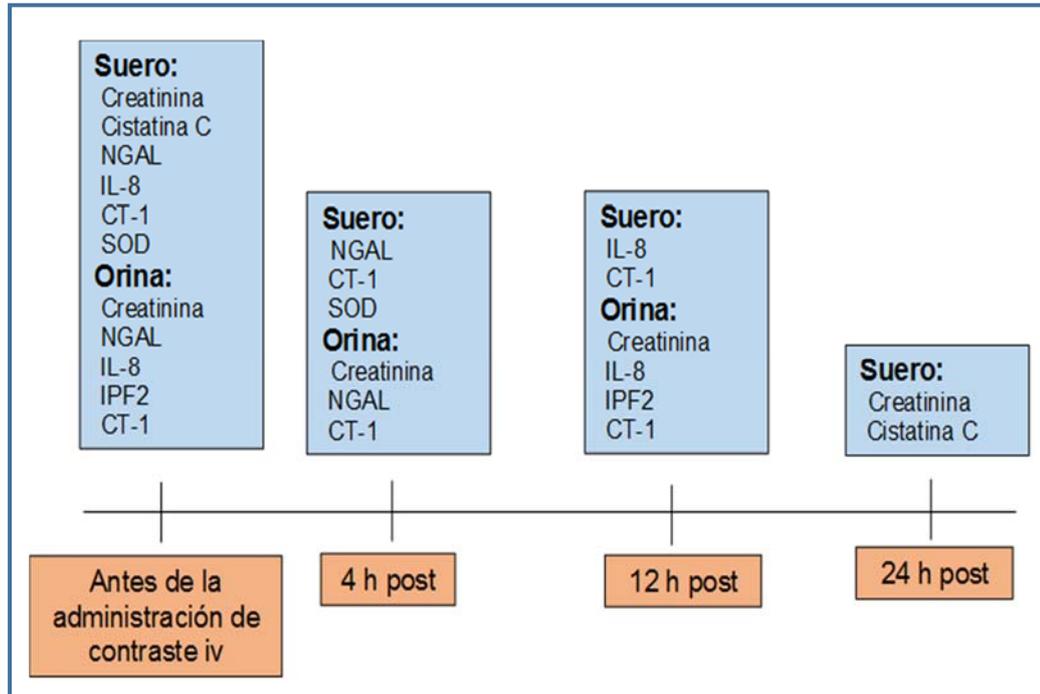
Se midió en algunos pacientes el pH urinario con tiras reactivas en la muestra de orina de las 4 h postTAC, considerando un pH básico como $\geq 6,5$ y un pH ácido como $< 6,5$.

Se analizaron creatinina y cistatina C en plasma (pre- y 24 h post-), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) en suero y orina (pre- y 4 h post-), interleuquina-8 (IL-8) en suero y orina (pre- y 12 h post-), Superóxido dismutasa (SOD) en plasma (pre- y 4 h post-), isoprostanos en orina (pre- y 12 h post-), y creatinina en orina (pre, 4 h y 12 h post-).

El esquema de extracciones se muestra en la Figura 8. Si permanecían ingresados se determinaba creatinina a las 48 h de la administración del contraste según protocolo.

Definimos NIC como un incremento en la creatinina sérica de $\geq 25\%$ respecto al valor basal a las 24 h tras la administración del contraste.

Figura 8. Esquema de extracciones



NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; IL-8: Interleuquina-8; SOD: Superóxido Dismutasa; IPF2: F2-isoprostanos; CT-1: cardiotrofina-1.

Finalmente, en 10 pacientes de cada grupo se determinó la actividad de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa en células mononucleares para lo que se obtuvo 12 mL de sangre total en 3 tubos de EDTA que procesaron en menos de 2 h tras su extracción (pre-, 4 h y 24 h post-).

8 Métodos de Laboratorio

Todos los parámetros bioquímicos generales se determinaron por métodos estándar de laboratorio en el Laboratorio de Bioquímica de la Clínica Universidad de Navarra.

Los parámetros urinarios fueron normalizados por la concentración de creatinina urinaria, y las mediciones se hicieron por duplicado.

8.1. Creatinina plasmática

La creatinina plasmática fue medida por el método cinético de Jaffé en un analizador Synchron LX20 de Beckman-Coulter (Fullerton, California).

Técnica

En la reacción del método cinético de Jaffé, la creatinina se combina con el picrato sódico en medio alcalino y forma un complejo creatinina-picrato coloreado. Este método cumple los requerimientos analíticos de calidad establecidos por el grupo de trabajo de laboratorio NKDEP {Myers, 2006 #5631}. El coeficiente de variación fue inferior al 3%.

A partir de la creatinina se estimó el filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD-4, que normaliza el filtrado glomerular por una superficie de área corporal estándar de 1,73 m², y que es menos compleja que la 6 al no incluir la urea ni la albúmina en su fórmula:

$186 \times (\text{creatinina sérica, mg/dL})^{-1.154} \times (\text{edad en años})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}).$

8.2. Cistatina

La cistatina C fue medida por nefelometría en un autoanalizador BN Prospec de Siemens (Marburg, Germany).

Técnica

Se añadió un anticuerpo anti-cistatina a la muestra para la formación de un complejo antígeno-anticuerpo. Un haz de luz de 840 nm atraviesa la cubeta donde se localiza el complejo y se mide la cantidad de luz dispersada por el complejo antígeno-anticuerpo. La cantidad de luz dispersada es proporcional a la cantidad de complejo formado.

Los coeficientes de variación inter e intra ensayo son inferiores al 5%.

8.3. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

La NGAL fue medida en suero y orina por ELISA tipo sándwich (Bioporto Diagnostics (Hellerup, Denmark) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Técnica

Se incubaron las muestras en una placa recubierta con un anticuerpo monoclonal anti-NGAL. Se realizó una dilución 1/10 del plasma y 1/50 de la orina. El límite de detección fue inferior a 0,1 ng/mL.

8.4. Interleuquina-8 (IL-8)

La IL-8 en suero y en orina se determinó mediante ELISA tipo sándwich (R&D Systems, Minneapolis, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Técnica

Las muestras se incubaron en los pocillos de placas de 96 pocillos recubiertos con el anticuerpo anti IL-8. Tras una serie de lavados, se añadió el anticuerpo secundario frente al anticuerpo primario, conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP; *horseradish peroxidase*) unido a estreptavidina. Posteriormente, y tras nuevos lavados, se añadió el sustrato de la peroxidasa (tetrametilbenzidina, TMB), que al ser procesado por la enzima da lugar a un producto coloreado. La cantidad de proteína es proporcional a la intensidad del color generado en cada pocillo. La reacción se leyó a 650 nm en un espectrofotómetro (Multiskan Ascent®, Thermo, Massachusetts, USA). Además, se paró la reacción de la peroxidasa mediante adición de ácido sulfúrico 1 M, y se leyó nuevamente a una longitud de onda de 450 nm. En todas las placas se cargó también una recta patrón realizada a partir de diluciones seriadas de una alícuota comercial de concentración conocida.

La concentración de proteína correspondiente a cada pocillo se determinó por interpolación de la absorbancia en su recta patrón.

8.5. Superóxido dismutasa (SOD)

La superóxido dismutasa en plasma se determinó mediante una técnica basada en la detección de los radicales superóxido generados por la xantina oxidasa e hipoxantina (Cayman Chemical Superoxide Dismutase assay, (Ann Arbor, MI, USA). El ensayo mide los tres tipos de SOD: Cu/Zn, Mn, Fe.

El coeficiente de variación intraensayo fue 3,2% y el interensayo 3,7%.

8.6. F2-Isoprostanos (IPF2)

Los isoprostanos en orina se determinaron mediante enzimoimmunoensayo competitivo (Cayman Laboratories, Ann Arbor, MI, USA) usando 8-epi-PGF_{2α} como estándar siguiendo las instrucciones del fabricante.

Técnica

El ensayo se basa en la competición de los isoprotanos de la muestra libres y de una cantidad fija de isoprostanos añadidos marcados con acetilcolinesterasa por un anticuerpo específico.

La concentración de isoprostanos marcados capaces de unirse al anticuerpo es proporcional a la concentración de isoprostanos presentes en la muestra.

El límite de detección fue de 0,05 ng/mL.

8.7. Cardiotrofina-1 (CT-1)

La CT-1 fue medida en suero y orina mediante un ELISA desarrollado en el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) [258].

Se usó un anticuerpo monoclonal de rata anti-CT-1 para capturar la CT-1, y un anticuerpo policlonal frente a CT-1, hecho en conejo y biotinilado, como anticuerpo detector diluido 1:2000 en PBST.

Técnica

Se recubrió una placa de ELISA (placa Nunc Maxisorp® de fondo plano de 96 pocillos) con 0.2 µg del anticuerpo monoclonal de rata MAB438 (R&D) en 100 µL de PBS por pocillo (buffer fosfato salino, pH 7,4) y se incubaron durante 16 horas a temperatura ambiente en esterilidad, después se lavó la placa dos veces con 300 µL de PBS y se incubó con solución de bloqueo (1% de BSA en PBS) durante 2h a 37°C. El bloqueo se desechó y se añadieron las muestras patrón y problema

en un volumen de 100 μ L por pocillo. Después se bloqueó durante 2 h a 37°C con PBS-BSA (PBS conteniendo 1% de BSA) y se lavó 2 veces durante 1 minuto con PBST (Tween-20) antes de añadir el suero tratado y diluido 1:20 en PBS conteniendo 0,4% de Tween 80 y 1% de BSA, o la orina diluida 1:10 en PBS conteniendo 0,8% de Tween 80 y 2% de BSA. Para la curva patrón se usó CT-1 recombinante humana diluida en el mismo medio usado para diluir los sueros. Tras incubar las muestras una noche a 4°C, se lavaron los pocillos 3 veces con 250 μ L/pocillo de PBST y se incubaron a 4 °C con 100 μ L/pocillo de un anticuerpo de conejo conjugado a biotina (no comercial) frente a CT-1 diluido 1:2000 en PBST-0.1%. Después de lavar 3 veces más con 250 μ L/pocillo de PBST se incubaron 30 minutos a temperatura ambiente con 100 μ L/pocillo de una dilución 1:5000 del complejo Streptavidina-peroxidasa (PIERCE; Cat. No.21130) en PBST-0,1%. Después se lavaron 5 veces con 250 μ L/pocillo de PBST y se añadió el sustrato tetrametilbenzatina (TMB).

Finalmente la reacción se detuvo adicionando 100 μ L de ácido sulfúrico (SO_4H_2) 0,3 M y se leyó la absorbancia a 450 nm y se analizaron los resultados comparándolos con la curva patrón.

8.8. Actividad de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa en células mononucleares:

Para determinar la NADPH oxidasa en células mononucleares, a 10 pacientes de cada grupo se les extrajo 12 mL de sangre total en 3 tubos de EDTA que procesaron en menos de 2 h tras su extracción antes de la administración de contraste y a las 4 h tras la administración del mismo.

Técnica

Extracción de células mononucleares de sangre periférica a partir de sangre total de los pacientes

Las células mononucleares de sangre periférica, monocitos y linfocitos se obtuvieron a partir de 12 mL de sangre total, extraída en 3 tubos que contenían EDTA como anticoagulante, procesados inmediatamente después de la extracción. La sangre se mezcló en una proporción 1:1 con suero fisiológico a temperatura ambiente y la mezcla se vertió sobre 16 mL de Lymphoprep 1,078 g/mL. A continuación se centrifugó a 800 g durante 25 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente el halo de células mononucleares se recogió en un tubo de polipropileno. Seguidamente se realizó un lavado de las células, para lo que se resuspendió el halo hasta un volumen de 45 mL en tampón fosfato salino a la cual se le añadió el EDTA y se centrifugó a 300 g durante 10 minutos. Tras eliminar el sobrenadante, se resuspendió el agregado celular obtenido hasta un volumen de 45 mL en tampón fosfato salino suplementado con EDTA. Finalmente, se volvió a centrifugar a 300 g durante 10 minutos, tras los cuales se resuspendió el agregado definitivo en 300 μ L de tampón fosfato salino suplementado con EDTA. Para realizar el recuento se dispone en el laboratorio de un hemocitómetro Coulter® AC-T™ 5diff Cap Pierce (CP) (Beckman Coulter, Brea, California, USA) especialmente diseñado para análisis hematológicos (recuento de hematíes, plaquetas, monocitos, basófilos).

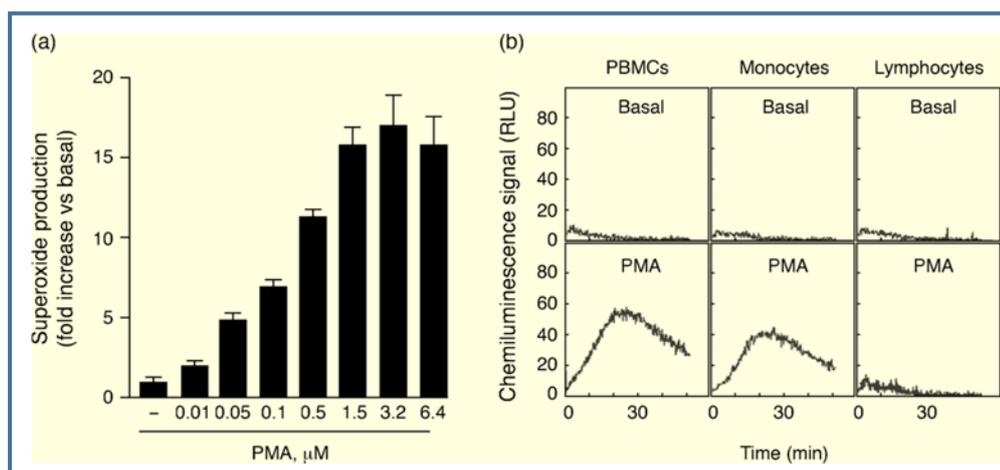
La suspensión final de células se mantuvo en agitación suave a 37°C para evitar la agregación celular sin que por otro lado se produjera la estimulación endógena de las células.

Determinación de la producción de anión superóxido en células mononucleares de sangre periférica

A partir de las células mononucleares en suspensión (4×10^5 células/ensayo) obtenidas de la sangre de los pacientes, se determinó la producción de $\cdot O_2$ mediante una técnica de quimioluminiscencia en un volumen final de 300 μ L y en presencia de lucigenina 5 μ M, una sustancia que emite luminiscencia al reaccionar

con el $\cdot\text{O}_2^-$. Basándonos en los estudios del grupo de la Dra. A. Fortuño [239, 252] podemos afirmar que la principal fuente enzimática de $\cdot\text{O}_2^-$ en las células proviene de la NADPH oxidasa. Se realizó el ensayo en condiciones basales y tras estimulación con PMA (forbol miristato acetato), un agonista que estimula la NADPH oxidasa aumentando la actividad de la proteína quinasa C, lo que promueve la fosforilación de p47phox y su translocación a la fracción membranosa, induciendo una producción máxima de $\cdot\text{O}_2^-$ a una concentración de $3,2 \times 10^{-6}$ M (Figura 9).

Figura 9. Producción de $\cdot\text{O}_2^-$ inducido con PMA en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs). El incremento en la producción de $\cdot\text{O}_2^-$ se realiza de manera dosis dependiente. Las células implicadas, principalmente, en este incremento son los monocitos (adaptado de 239).



Para la determinación se utilizó un luminómetro de placa (*Luminoskan Ascent*, Thermo Labsystems). El programa utilizado para el procesamiento de los datos realizó un estudio de la cinética obtenida en las diferentes condiciones experimentales, y el valor del área bajo la curva obtenida se utilizó para cuantificar la quimioluminiscencia. Los datos se expresaron como Unidades Relativas de Luz producidas por segundo (URL/s).

9

Recogida de datos

Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas. La fuente consultada fue el Sistema Informático de la Clínica Universidad de Navarra, donde se revisaron:

- Datos demográficos recogidos en la Hoja de Filiación (edad, sexo y raza).
- Antecedentes personales médicos y quirúrgicos, e historia actual del paciente recogida en los informes médicos.
- Medicación:
 - ✓ La que tomaba al ingreso y registrada en la nota de ingreso por un médico del Departamento responsable del paciente.
 - ✓ La prescrita en la orden médica, como la medicación concomitante al periodo de estudio o en el caso de que el paciente llevara varios días ingresado, se registró aquella administrada hasta una semana antes de la administración de contraste.
- Registro de constantes de enfermería del área de Hospitalización incluyendo peso, talla, índice de masa corporal y presión arterial del momento de inclusión en el estudio. Además se registró la presión arterial antes y después de la administración del Bicarbonato o del OralSuero.
- Datos de enfermería del TAC o de la arteriografía referentes al tipo y volumen de contraste administrado.
- Base de datos elaborada por la enfermera de la consulta de Nefrología en la recogida de las mediciones de la bioimpedancia corporal (BIA).
- Resultados analíticos referentes al valor de creatinina plasmática y cistatina C procesados antes y a las 24 h de la administración del contraste.

Todos estos datos fueron introducidos en el cuaderno de recogida de datos electrónico que se había creado previamente, de tal forma que una vez completados todos los campos en todos los pacientes, fueron volcados a una base de datos para el análisis estadístico.

En el cuaderno de recogida de datos se contemplaba la introducción de los medicamentos según el grupo terapéutico al que pertenecían, incluyendo las dosis y si eran o no concomitantes al periodo de estudio, es decir, si se habían administrado al paciente en algún momento entre la extracción analítica previa a la administración de contraste, y hasta la extracción de las 24 h post-administración del mismo.

10

Monitorización del ensayo clínico

El ensayo clínico fue monitorizado por una Compañía de Investigación por Contrato (CRO) contratada por el promotor. De esta forma se garantizó la calidad, rigor y cumplimiento de las normativas aplicables a un proyecto de investigación.

El monitor designado por la CRO revisó toda la documentación del Ensayo Clínico, corroboró el adecuado funcionamiento del sistema de aleatorización y la administración de los sueros desde Farmacia, y posteriormente revisó el 20% de los pacientes incluidos para garantizar los siguientes ítems:

- Que cumplieran los criterios de inclusión y no tenían de exclusión.
- Que habían firmado correctamente el consentimiento informado.
- Que se había realizado correctamente el protocolo de estudio.
- Que los datos demográficos y analíticos registrados eran correctos.

11

Análisis estadístico

Los cálculos del tamaño muestral se realizaron con el programa SiZ Versión 1.0 Copyright©Cytel Inc., 2009-2010.

Inicialmente se calculó un tamaño muestral de 324 pacientes, pero debido a problemas de reclutamiento relacionados con la necesidad de que los pacientes permanecieran ingresados al menos 24 horas tras la realización del TAC, y sobre todo, con el número de extracciones analíticas protocolizadas, volvimos a calcular el tamaño muestral de acuerdo a estudios previos [86], para detectar cambios en la creatinina plasmática de 0,1 mg/dL entre los 2 grupos de hidratación y el grupo sin hidratación protocolizada. Para realizar este ensayo clínico con una potencia del 90%, una confianza del 95% y un nivel α de 0,05 se requería por lo tanto un total de 132 pacientes, 44 pacientes en cada grupo.

En el estudio estadístico se llevó a cabo un análisis por protocolo y a priori se decidió incluir sólo pacientes con todas las determinaciones analíticas; si se perdía alguna o el paciente se iba de alta antes de lo previsto, el paciente debía ser reemplazado.

La asignación a los 3 grupos de tratamiento se realizó mediante una asignación aleatoria en una proporción 1:1:1 usando una lista de números aleatorios generada por ordenador.

Para describir las variables cuantitativas clínicas, demográficas y bioquímicas antes de la administración de contraste (pre-) de la población total y para cada grupo de tratamiento, usamos media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico según siguieran o no una distribución normal. Las variables cualitativas dicotómicas y categóricas fueron expresadas con el número absoluto y el porcentaje que representaban en la población total y en cada grupo.

Para comparar las variables cuantitativas en los 3 grupos de tratamiento (Bicarbonato iv, Citrato sódico oral y no hidratación específica) se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis según las variables a comparar siguieran o no una distribución normal. En el caso de las variables cualitativas, se utilizó el test de la Chi cuadrado de Pearson o su equivalente no paramétrico, el test exacto de Fisher, en caso de que las variables a comparar no siguieran una distribución normal.

Para la comparación de medidas repetidas intrasujeto en toda la población (basal, a las 4 horas y 12 horas tras la administración de contraste) de CT-1 en suero, creatinina urinaria y del cociente CT-1/creatinina en orina se utilizó el test de Friedman, no paramétrico. En los casos en los que se encontraron diferencias significativas, se recurrió al test de Wilcoxon para hacer comparaciones dos a dos.

- Medición a las 4 horas postcontraste respecto a la medición basal.
- Medición a las 12 horas postcontraste respecto a la medición basal.
- Medición a las 12 horas postcontraste respecto a la medición a las 4 horas postcontraste.

Para comparar el cambio en las variables arriba mencionadas entre los tres momentos de medición (basal, a las 4 horas y 12 horas tras la administración de contraste) entre los tres grupos de intervención se usó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En los casos en los que se encontraron diferencias significativas, se recurrió al test de la U de Mann-Whitney para las comparaciones dos a dos:

- Medición a las 4 horas postcontraste respecto a la medición basal.
- Medición a las 12 horas postcontraste respecto a la medición basal.
- Medición a las 12 horas postcontraste respecto a la medición a las 4 horas postcontraste.

Utilizamos el método de Bonferroni para corregir los resultados por múltiples comparaciones.

Se estimó el área bajo la curva (AUC) con el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%, así como la sensibilidad y especificidad para determinar el valor predictivo de NIC para los diferentes biomarcadores.

Finalmente, para valorar la magnitud y la dirección de la asociación entre algunas de las variables se calculó el coeficiente *rho* mediante el test no paramétrico de correlación de Spearman.

Para todos los análisis, se consideró significativo un valor p menor de 0,05.

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico STATA/SE versión 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

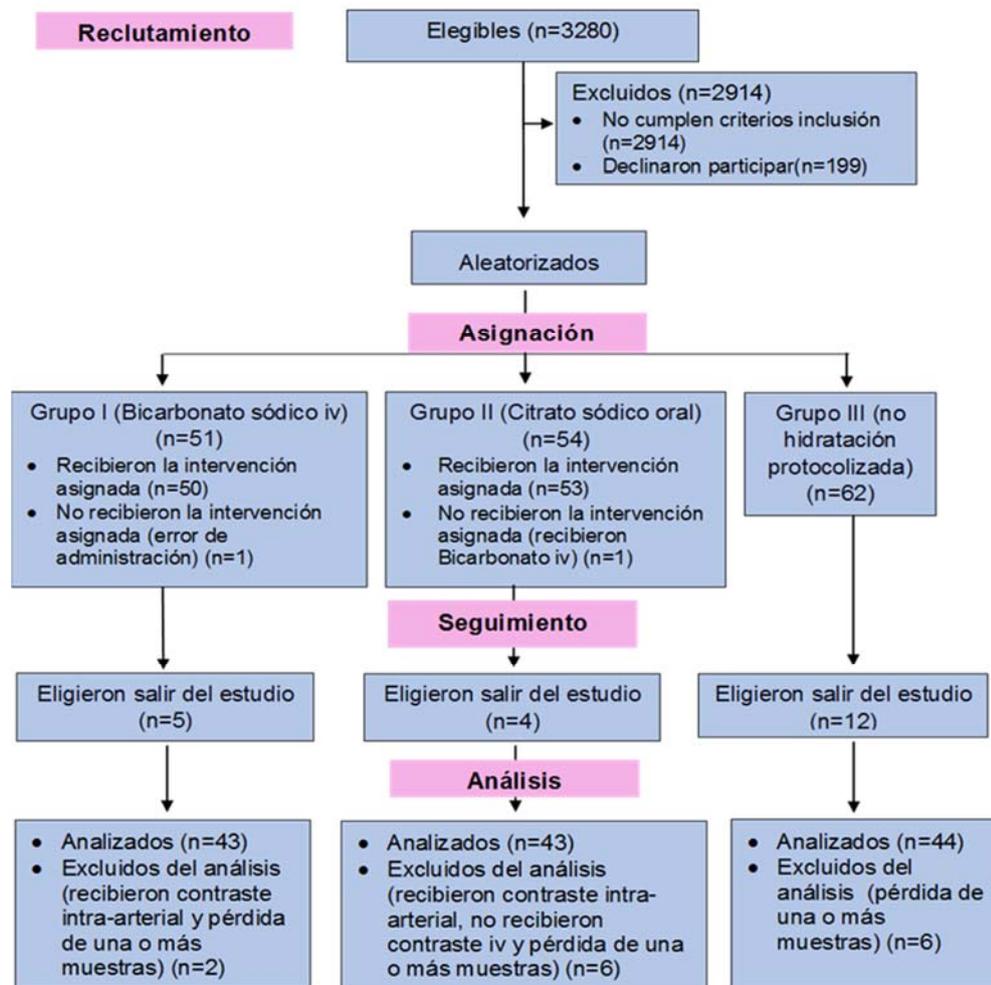
1

Descripción de la población estudiada

Entre agosto 2008 y mayo de 2012 se incluyeron en el estudio 167 pacientes sin insuficiencia renal avanzada ni diabetes, que cumplían criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión de acuerdo a lo descrito en apartados previos.

Se les aleatorizó a los 3 grupos de hidratación, Bicarbonato iv (Grupo I), Citrato sódico oral (Grupo II) y no hidratación específica (Grupo III) (Figura 10).

Figura 10. Diagrama de flujo



Un total de 37 pacientes fueron excluidos del análisis final:

- 21 pacientes quisieron salir del estudio porque no querían que se les extrajeran más muestras para las determinaciones de laboratorio: 5 pacientes del Grupo I, 4 del Grupo II y 12 del Grupo III.
- 14 casos se consideraron violación del protocolo: 2 pacientes (uno del Grupo I y otro del Grupo II) no recibieron la hidratación indicada, un paciente no recibió contraste iv y los demás, 1 paciente del Grupo I, 4 del Grupo II y 6 del Grupo III, perdieron muestras sobre todo urinarias.
- Los 2 únicos pacientes a los que se administró contraste para una arteriografía fueron excluidos del análisis final porque la vía de administración era distinta (intraarterial) y no se podía precisar el volumen de contraste que les habían administrado.

2 Características demográficas y clínicas basales

Las características demográficas y clínicas basales de la población total analizada así como de cada grupo de hidratación se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas basales en el momento del reclutamiento.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	n=130	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=43)	Grupo II Citrato sódico oral (n=43)	Grupo III No hidratación específica (n=44)
Edad (años)	57,5 (15,8)	59 (15,4)	56,6 (15,5)	56,8 (16,8)
Sexo (% hombres)	62,3	69,8	58,1	59
IMC (kg/m ²)	25,55 (5,23)	26,98 (7,39)	25,68 (5,07)	24,8 (4,15)
PAS (mmHg)	120 (20)	120 (23)	120 (20)	115,5 (34)
PAM (mmHg)	87 (20)	87 (16)	83 (18)	89 (22,5)
PAD (mmHg)	70 (19)	70 (18)	70 (20)	72,5 (15,5)
Volumen contraste (mL)	120 (0)	120 (0)	120 (0)	120 (0)
Calcioantagonistas (%)	15 (11,5)	8 (18,6)	1 (2,3)	6 (13,6)
IECAs/ARA-II (%)	22 (16,9)	8 (18,6)	7 (16,3)	7 (15,9)
Diuréticos (%)	30 (23,1)	13 (30,2)	8 (18,6)	9 (20,4)
Estatinas (%)	23 (17,7)	9 (20,9)	7 (16,2)	7 (15,9)
N-Acetilcisteína (%)	38 (29,2)	11 (25,6)	10 (23,2)	17 (38,6)

Los valores de edad están expresados como media (desviación estándar). El resto de valores están expresados como mediana (intervalo intercuartílico) o n (%) del basal.

IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAM: Presión Arterial Media; PAD: Presión Arterial Diastólica; IECAs: Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina; ARA-II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina-II.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a la edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial, volumen de contraste o medicación concomitante (calcioantagonistas, IECAs/ARA-II, diuréticos, estatinas y n-Acetilcisteína).

Respecto al uso de fluidoterapia durante el periodo de estudio, al tratarse de pacientes ingresados se registró el uso de distintos tipos de suero en 24 pacientes (55,8%) del Grupo I, 27 pacientes (62,8%) del Grupo II y 34 pacientes (77,3%) del Grupo III sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

3 Valores basales de los biomarcadores

Los valores basales de los biomarcadores se indican en la Tabla 5. En general, no hubo diferencias basales entre los 3 grupos en los parámetros bioquímicos en suero u orina, a excepción del cociente CT-1/creatinina urinario, que fue significativamente ($p= 0,006$) inferior en el Grupo III y en la superóxido dismutasa, que fue significativamente ($p= 0,002$) más alta en ese grupo.

Tabla 5. Valor de los biomarcadores en el momento del reclutamiento en la población total y de acuerdo al Grupo de tratamiento.

BIOMARCADORES	n=130	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=43)	Grupo II Citrato sódico oral (n=43)	Grupo III No hidratación específica (n=44)
Creatinina (mg/dL)	0,90 (0,3)	0,9 (0,4)	0,8 (0,3)	0,9 (0,3)
Cistatina C (mg/L)	0,77 (0,28)	0,77 (0,31)	0,76 (0,27)	0,76 (0,29)
Creatinina urinaria (mg/dL)	52,3 (50)	54,7 (67,8)	47,7 (38,6)	63,4 (64,4)
NGAL en suero (ng/mL)	151 (87)	140 (84)	160 (110)	150,5 (66,5)
uNGAL/creatinina (ng/mg)	39,3 (86,3)	53,17 (82,28)	39,53 (120,79)	28,70 (54,17)
IL-8 en suero (pg/mL)	47,18 (159,2)	63,09 (210,36)	16,67 (108,58)	37,75 (182,85)
uIL-8/creatinina (pg/mg)	9,31 (170,4)	3,50 (278)	4,60 (245,11)	17,90 (99,03)
SOD (U/mL)	4,46 (1,75)	4,08 (1,12)	4,36 (2,12)	5,15 (1,46)
uIPF2/creatinina (ng/mg)	10,63 (19,94)	11,95 (18,21)	10,37 (25,7)	8,76 (12,55)
CT-1 en suero (fmol/mL)	541,6 (3685,5)	490,92 (5058,60)	636,31 (2708,74)	541,58 (3788,02)
uCT-1/creatinina (fmol/mg)	27,9 (48,5)	47 (125,71)	30,50 (58,86)	19,61 (23,83)

Valores expresados como mediana (intervalo intercuartílico) o n (%) del basal.

NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; uNGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin urinaria; IL-8: Interleuquina-8; uIL-8: Interleuquina-8 urinaria; SOD: Superóxido Dismutasa; uIPF2: F2-isoprostanos urinarios; CT-1: cardiotrofina-1; uCT-1: cardiotrofina-1 urinaria.

Tampoco hubo diferencias significativas entre los 3 grupos de hidratación en el filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD-4 (mediana e intervalo intercuartílico):

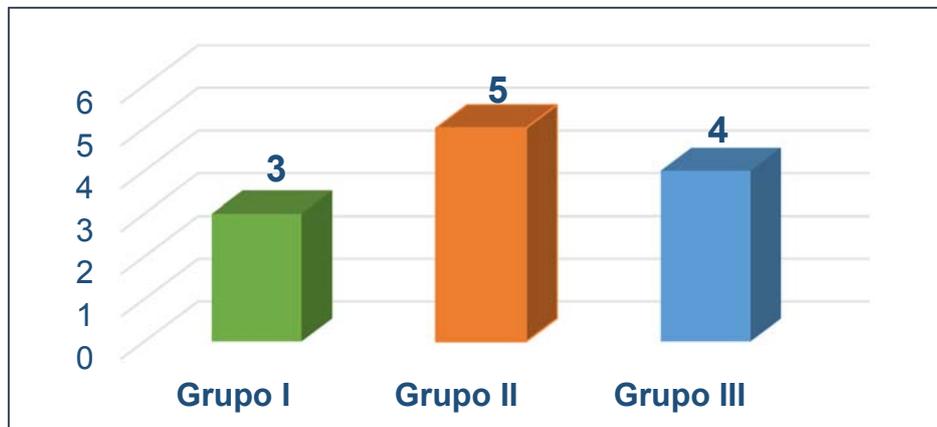
- Grupo I: 84,06 (38,3) mL/min/1,73 m².
- Grupo II: 94,92 (36,1) mL/min/1,73 m².
- Grupo III: 88,17 (23,7) mL/min/1,73 m².

4

Incidencia de NIC global y según grupos de hidratación

No hubo diferencias significativas entre grupos respecto al objetivo primario de desarrollo de NIC definido como un incremento en la creatinina sérica de $\geq 25\%$ respecto al valor basal a las 24 h tras la administración del contraste, lo que ocurrió en 12 pacientes (9,2% del total de nuestra población): 3 pacientes (7%) en el Grupo I, 5 (11,6%) en el Grupo II y 4 (9,1%) en el Grupo III, desarrollaron NIC (Figura 11)

Figura 11. Incidencia de NIC por Grupo de hidratación.



Desarrollamos un análisis de sensibilidad para determinar si la exclusión de 37 pacientes del análisis final podría haber o no afectado a los resultados, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas ni en el caso de que todos los pacientes excluidos hubieran desarrollado NIC ($p = 0,27$), ni en el caso de que ninguno de ellos la hubiera desarrollado ($p = 0,7$).

De acuerdo a lo descrito por el grupo de Briguori et al. [179] se detectó un incremento de la creatinina C $\geq 10\%$ a las 24 h postcontraste en 18 pacientes, sin diferencias entre los grupos de tratamiento ($p = 0,44$): 6 del Grupo I, 8 del Grupo II y 4 del Grupo III. De los 18 pacientes, sólo 4 (22,2%) presentaban NIC a las 24 h de la administración de contraste.

5

Resultados del análisis de biomarcadores

No se encontraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento en el cambio de creatinina y del otro biomarcador de función renal, la cistatina C, entre el valor basal y a las 24 h de la administración de contraste (Tabla 6).

Tabla 6. Cambio absoluto en los biomarcadores de función renal en suero según el Grupo de tratamiento.

BIOMARCADORES DE FUNCION RENAL	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=43)	Grupo II Citrato sódico oral (n=43)	Grupo III No hidratación específica (n=44)	p
Creatinina (mg/dL)	0 (0,2)	0 (0,1)	0 (0,1)	0,39
Cistatina C (mg/L)	-0,03 (0,08)	-0,02 (0,9)	-0,03 (0,1)	0,46

Todos los valores están expresados como mediana (intervalo intercuartílico).

No se encontraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento en el cambio de NGAL e IL-8 en suero y orina (Tabla 7).

Tabla 7. Cambio absoluto en los biomarcadores de daño tubular e isquemia en suero y orina según el Grupo de tratamiento.

BIOMARCADORES DE DAÑO TUBULAR E ISQUEMIA	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=43)	Grupo II Citrato sódico oral (n=43)	Grupo III No hidratación específica (n=44)	p
NGAL en suero (ng/mL) ^b	-1 (34)	-5 (73)	13,5 (82)	0,05
uNGAL/creatinina (ng/mg) ^b	2,85 (123,66)	14,90 (60,48)	2,07 (26,67)	0,39
IL-8 en suero (pg/mL) ^c	0 (89,37)	0 (18,17)	-5,83 (36,03)	0,19
uIL-8/creatinina (pg/mg) ^c	0 (65,14)	0 (104,05)	0 (94,04)	0,88

Todos los valores están expresados como mediana (intervalo intercuartílico).

NGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; uNGAL: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin urinaria; IL-8: Interleuquina-8; uIL-8: Interleuquina-8 urinaria.

^b Entre el valor basal y el de las 4 h post-administración de contraste

^c Entre el valor basal y el de las 12 h post-administración de contraste

No se encontraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento en el cambio de los biomarcadores de estrés oxidativo, SOD en suero e isoprostanos en orina (Tabla 8), ni en la CT-1 en suero.

Tabla 8. Cambio absoluto en los biomarcadores de estrés oxidativo en suero y orina según el Grupo de tratamiento.

BIOMARCADORES DE ESTRES OXIDATIVO	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=43)	Grupo II Citrate sódico oral (n=43)	Grupo III No hidratación específica (n=44)	p
SOD (U/mL) ^b	0,06 (1,36)	-0,1 (1,21)	-0,13 (0,88)	0,612
uIPF2/creatinina (ng/mg) ^c	0,187 (13,96)	1,89 (21,38)	2,52 (9,62)	0,77

Todos los valores están expresados como mediana (intervalo intercuartílico).

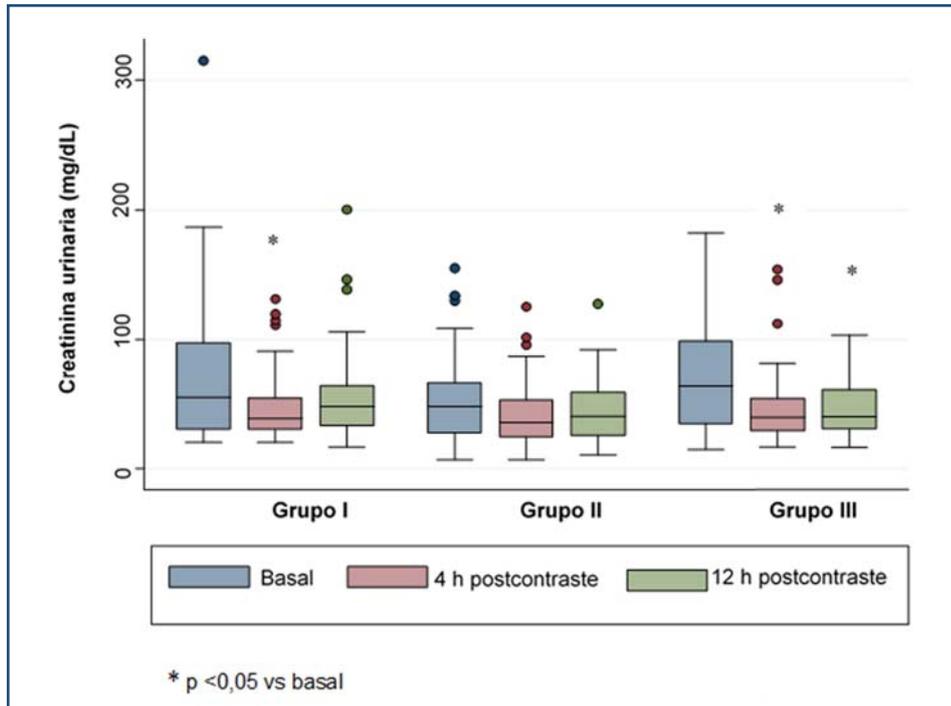
SOD: Superóxido Dismutasa; uIPF2: F2-isoprostanos urinarios.

b Entre el valor basal y el de las 4 h post-administración de contraste

c Entre el valor basal y el de las 12 h post-administración de contraste

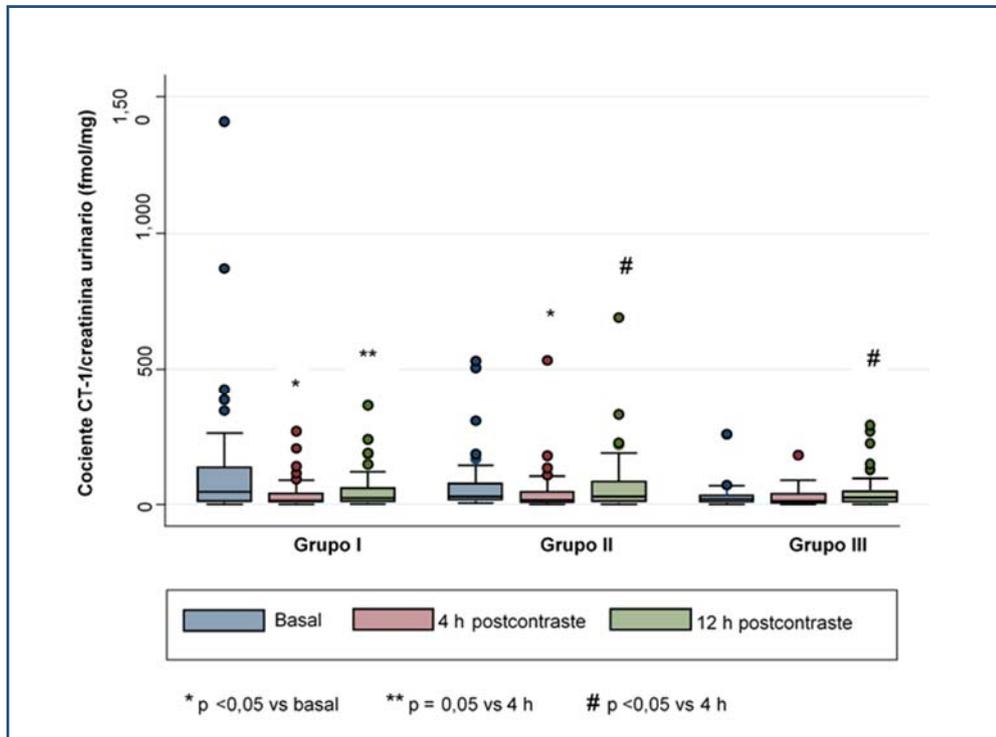
Se encontraron diferencias significativas tras la administración de contraste en la creatinina urinaria en los Grupos I y III, con disminución de la creatinina a las 4 h de la administración de contraste manteniéndose ésta persistentemente baja a las 12 h de forma significativa en el Grupo III (Figura 12). Entre los 3 grupos de tratamiento no hubo diferencias significativas en el cambio de la creatinina a las 4 h y a las 12 h de la administración de contraste ($p > 0,05$).

Figura 12. Cambio de creatinina urinaria por Grupo de tratamiento



Respecto al cociente CT-1/creatinina urinario, éste disminuyó de forma significativa a las 4 h tras la administración de contraste en el Grupo I y II, volviendo a aumentar a las 12 h respecto a las 4 h de la administración de contraste (Figura 13). Entre los 3 grupos de tratamiento hubo diferencias significativas en el cambio del cociente CT-1/creatinina urinario a las 4 h posiblemente por el valor basal más bajo en el Grupo III que se ha descrito previamente (página 42).

Figura 13. Cambio del cociente Cardiotrofina-1 (CT-1)/creatinina urinario por Grupo de tratamiento



En el total de la población (n=130) se confirmó esa disminución significativa en la creatinina urinaria y en el cociente CT-1/creatinina urinario a las 4 h, con sólo la creatinina urinaria persistentemente baja a las 12 h (Figuras 14 y 15, respectivamente).

Figura 14. Cambio de creatinina urinaria en la población total (n=130)

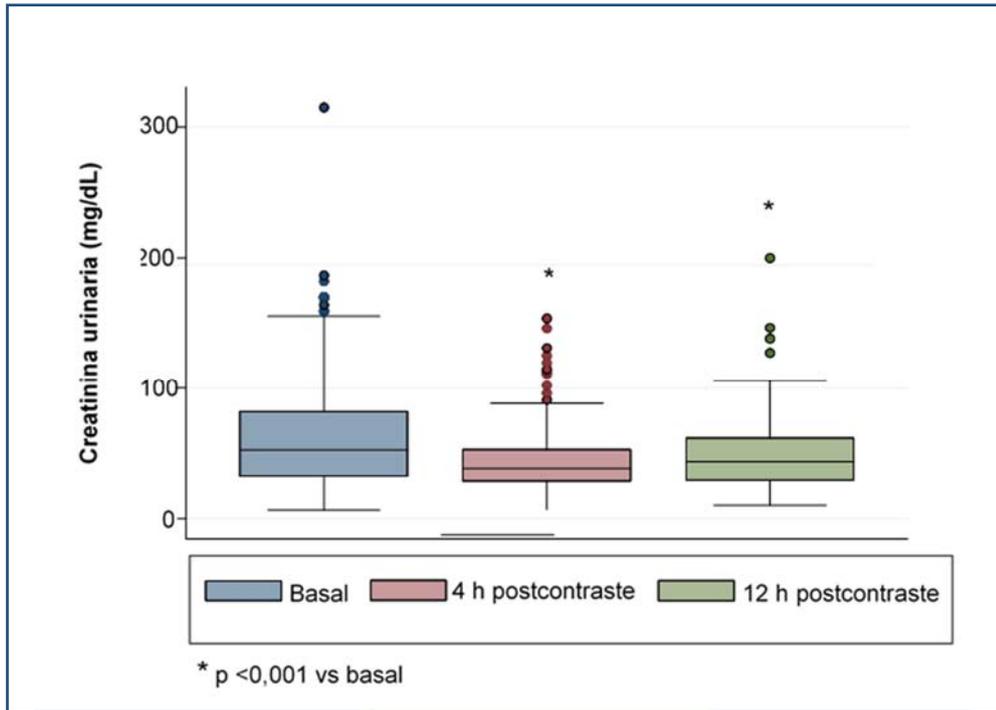
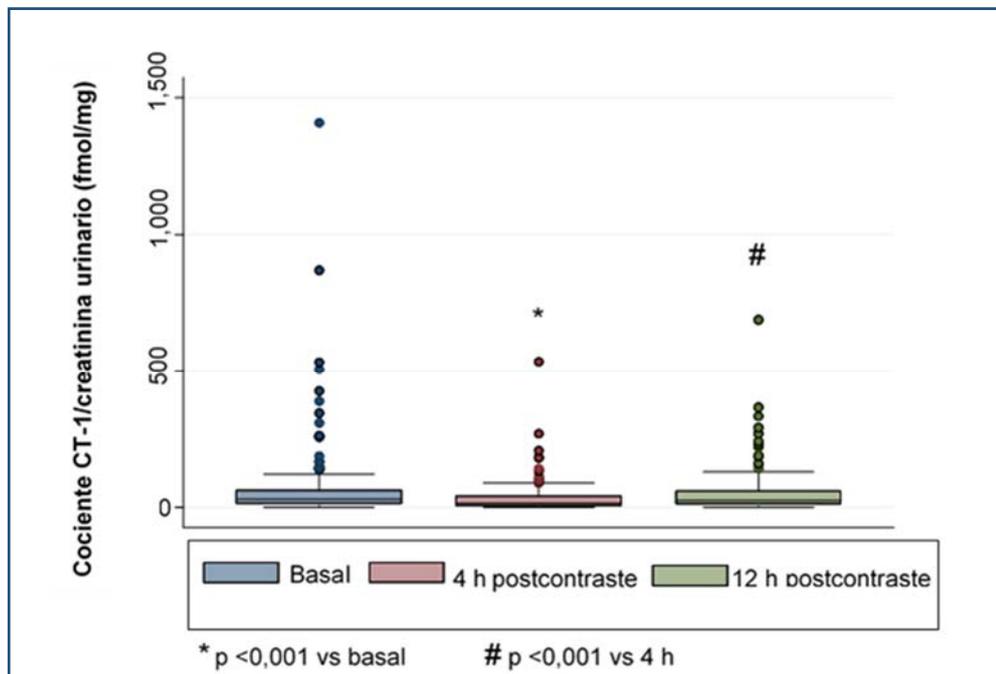


Figura 15. Cambio del cociente Cardiotrofina-1(CT-1)/creatinina urinario en la población total (n=130)

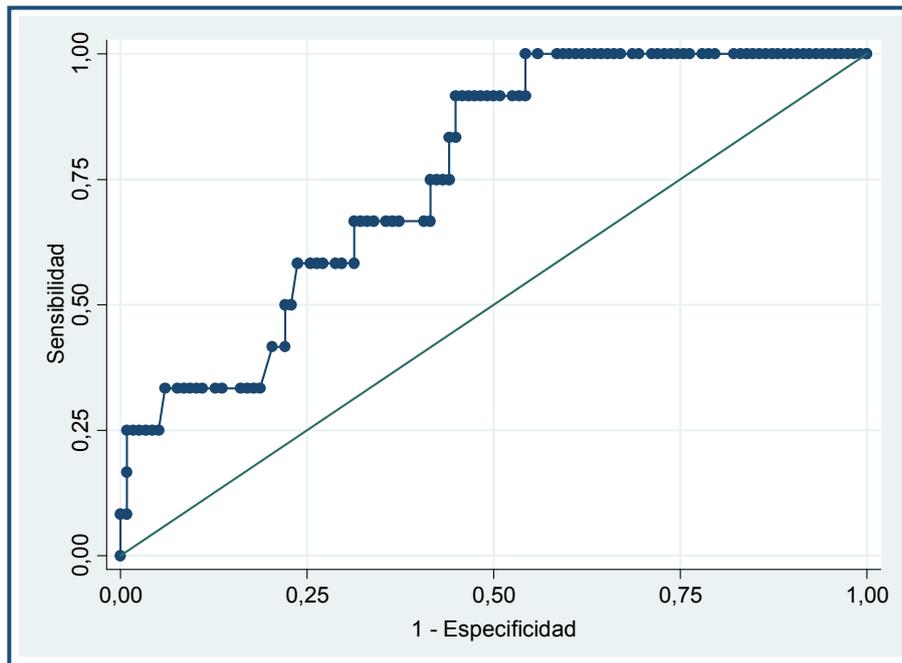


6

Capacidad discriminatoria de los biomarcadores

Respecto al estudio del AUC, ningún biomarcador a nivel basal ni postcontraste demostró ser un buen predictor de desarrollo de NIC en nuestra población, excepto el cociente cistatina C/creatinina basal (Figura 16)

Figura 16. Cociente cistatina C/creatinina basal.

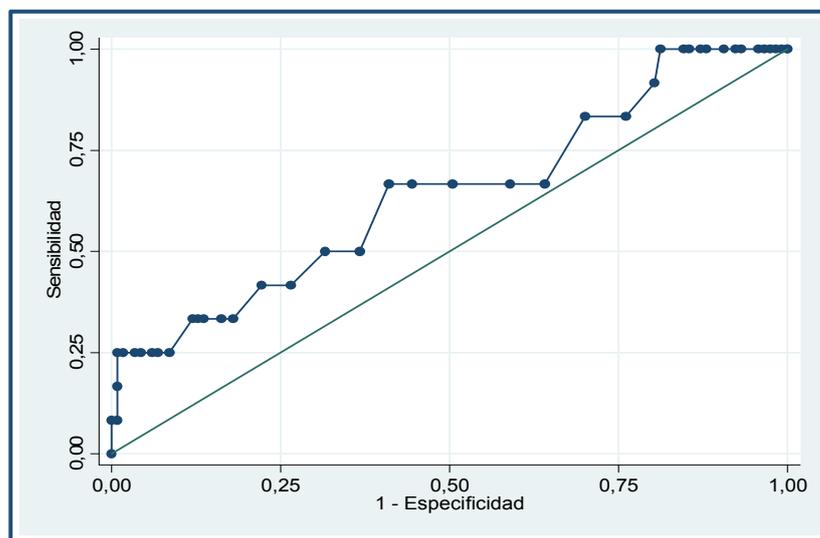


Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,76 (0,64-0,88)
 Con un punto de corte de 0,95 mg/L/mg/dL, la sensibilidad es del 91,7% y la especificidad del 55,1%.

Respecto al cambio de los biomarcadores, los que mostraron mejor AUC fueron el cambio de cistatina C de basal a las 24 h de la administración de contraste, y el cambio del cociente NGAL/creatinina e IL-8/creatinina en orina a las 4 y 12 h de la administración de contraste respectivamente.

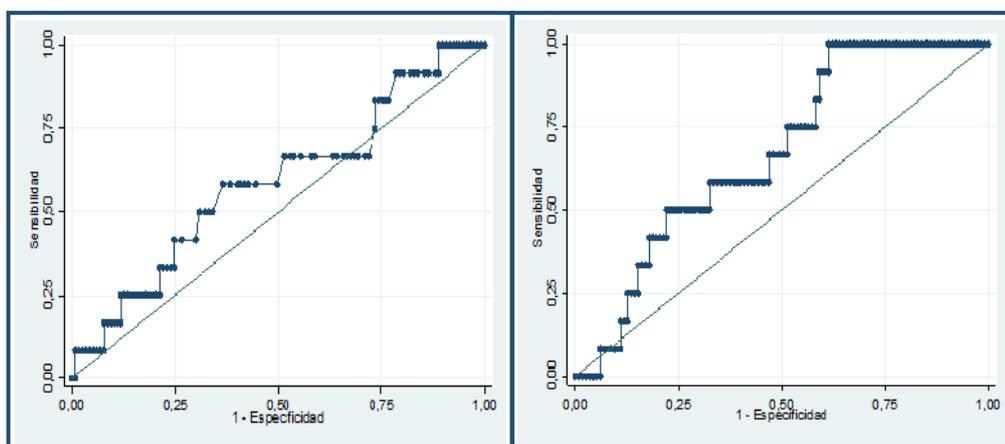
A continuación se presentan las Figuras 17 y 18 con las AUC del cambio de cada biomarcador:

Figura 17. Cambio de *cistatina C* de basal a las 24 h postcontraste iv.



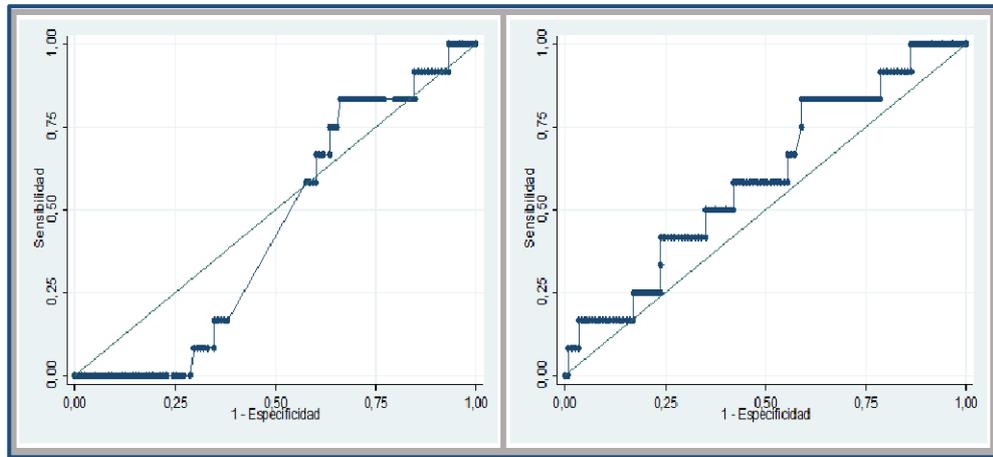
Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,64 (0,46-0,82)

Figura 18. Cambio de *NGAL* en suero y del cociente *NGAL/creatinina* en orina de basal a las 4 h postcontraste iv.



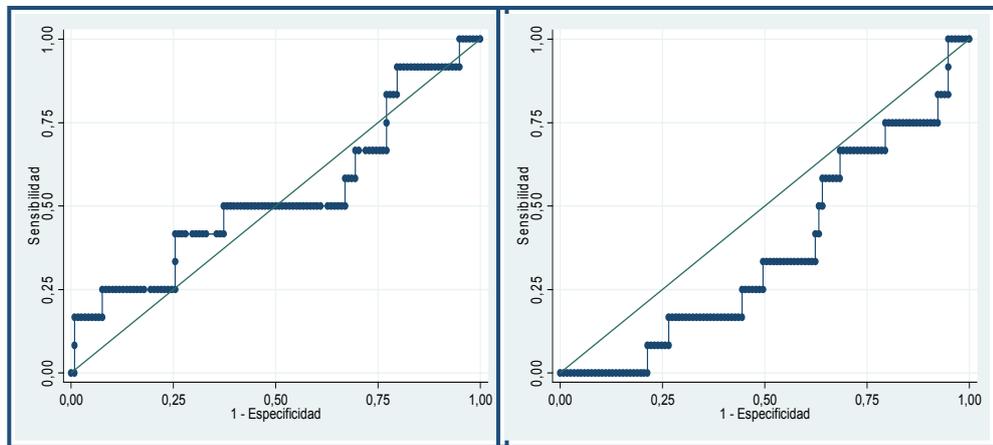
Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,59 (0,4-0,77) y Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,67 (0,54-0,8), respectivamente.

Figura 19. Cambio de IL-8 en suero y del cociente IL-8/creatinina en orina de basal a las 12 h postcontraste iv.



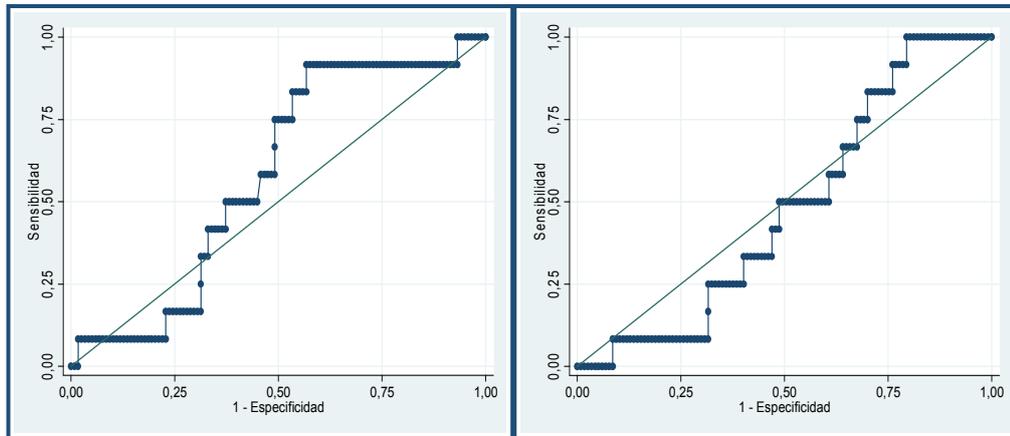
Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,44 (0,31-0,57) y Área bajo curva ROC (95% Intervalo de Confianza) = 0,6 (0,43-0,76), respectivamente.

Figura 20. Cambio de SOD en suero de basal a las 4 h postcontraste iv y del cociente IPF2/creatinina en orina de basal a las 12 h postcontraste iv.



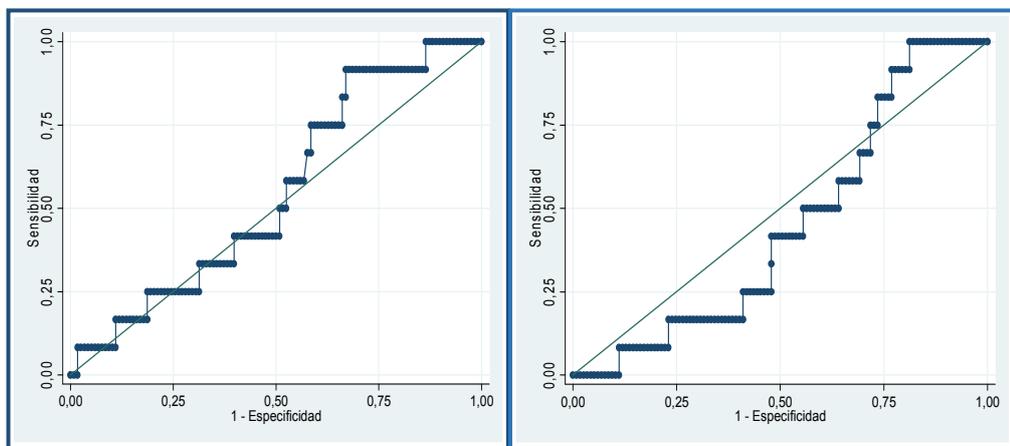
Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,53 (0,33-0,73) y Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,36 (0,21-0,52), respectivamente.

Figura 21. Cambio de CT-1 en suero y cociente CT-1/creatinina en orina de basal a las 4 h postcontraste iv.



Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,58 (0,44-0,72) y Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,48 (0,34-0,62), respectivamente.

Figura 22. Cambio de CT-1 en suero y cociente CT-1/creatinina en orina de basal a las 12 h postcontraste iv.



Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,55 (0,39-0,7) y Área bajo curva ROC (95% IC) = 0,45 (0,3-0,59)

7 Estudio de correlaciones

Completamos el análisis estadístico con un estudio de correlaciones para examinar la dirección y fuerza de asociación entre los diferentes biomarcadores estudiados antes y después de la administración de contraste. Se usó para ello el coeficiente de correlación de Spearman puesto que los biomarcadores no cumplían criterios de normalidad.

Se presentan a continuación las correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$), con su magnitud:

- Débil ($r < 0,3$),
- Moderada (r entre $0,3$ y $0,7$)
- Intensa ($r > 0,7$).

Como cabía esperar, se encontró una correlación directa entre los 2 marcadores de función renal, cistatina y creatinina basal y a las 24 h de la administración de contraste iv, lo que se representa en las Figuras 23 y 24 respectivamente.

Figura 23. *Correlación Creatinina con Cistatina C basal*

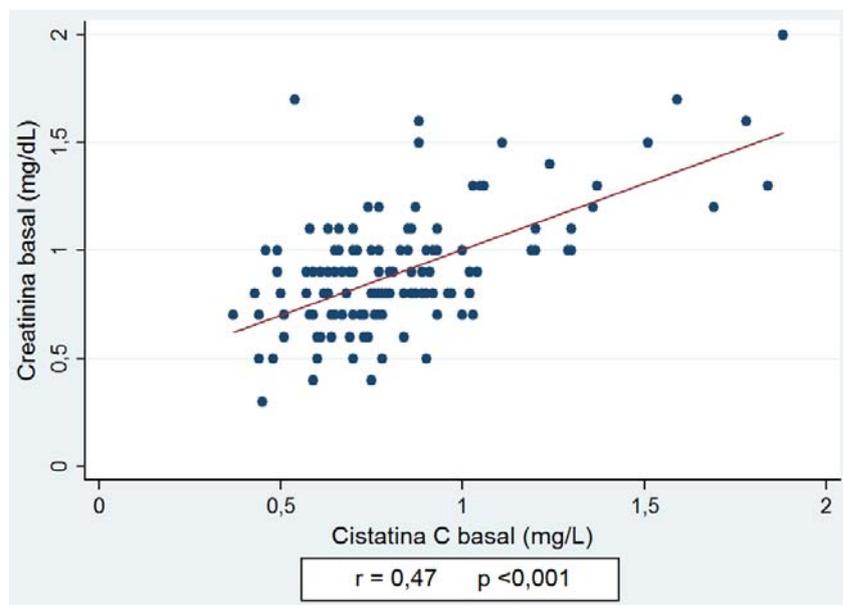
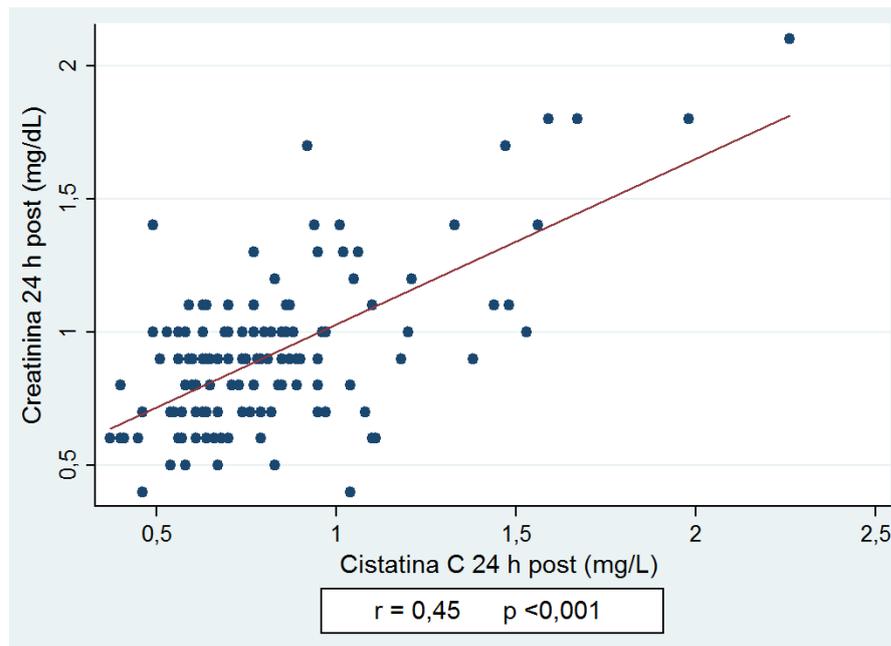


Figura 24. *Correlación Creatinina con Cistatina C 24 h postcontraste*



También se comprobó una correlación significativa entre la NGAL y la IL-8 urinarias basal y postcontraste (Figuras 25 y 26).

Figura 25. *Correlación cociente NGAL/creatinina en orina con cociente IL-8/creatinina en orina basal*

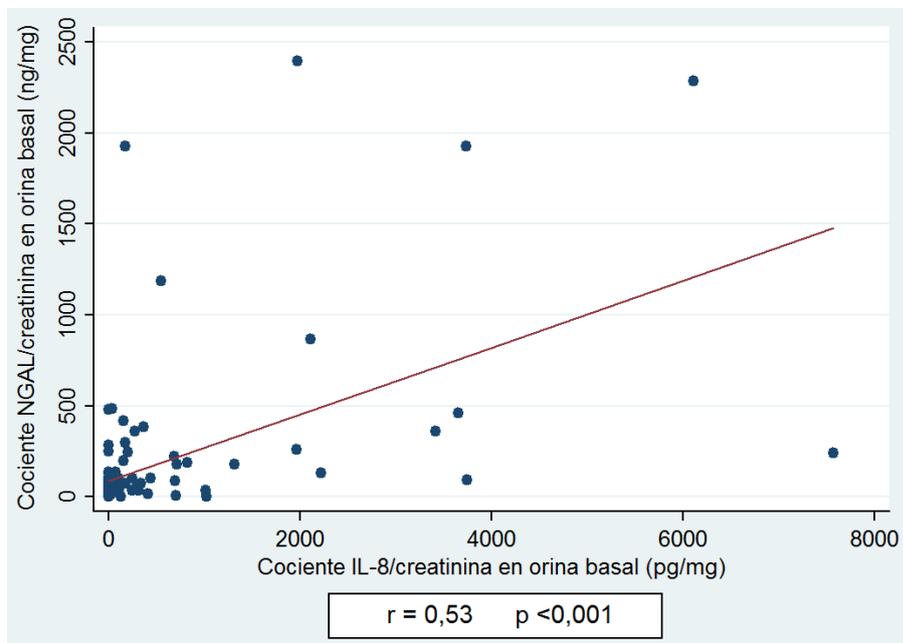
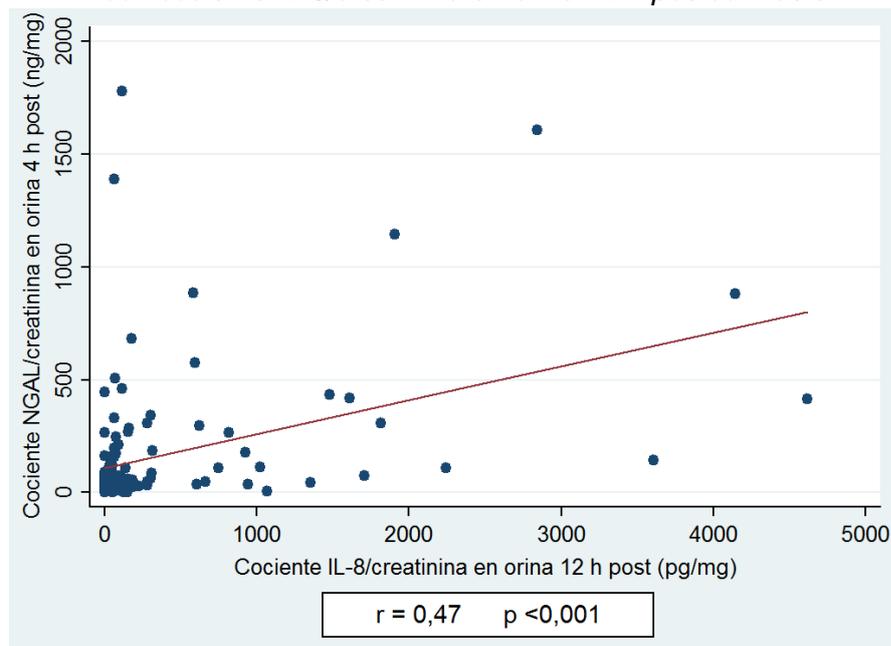


Figura 26. Correlación cociente NGAL/creatinina en orina 4 h postcontraste con cociente IL-8/creatinina en orina 12 h postcontraste



Finalmente, se encontró una correlación significativa débil entre Cistatina C y NGAL en suero y orina basal (Figuras 27 y 28), y entre la Cistatina C y la NGAL urinaria postcontraste (Figura 29).

Figura 27. Correlación Cistatina C con NGAL en suero basal

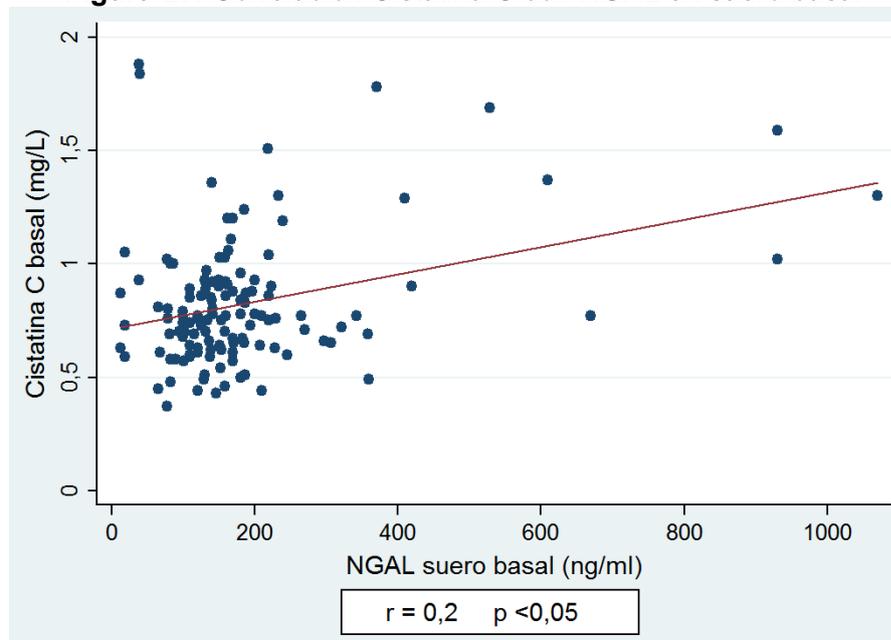


Figura 28. *Correlación Cistatina C con cociente NGAL/creatinina en orina basal*

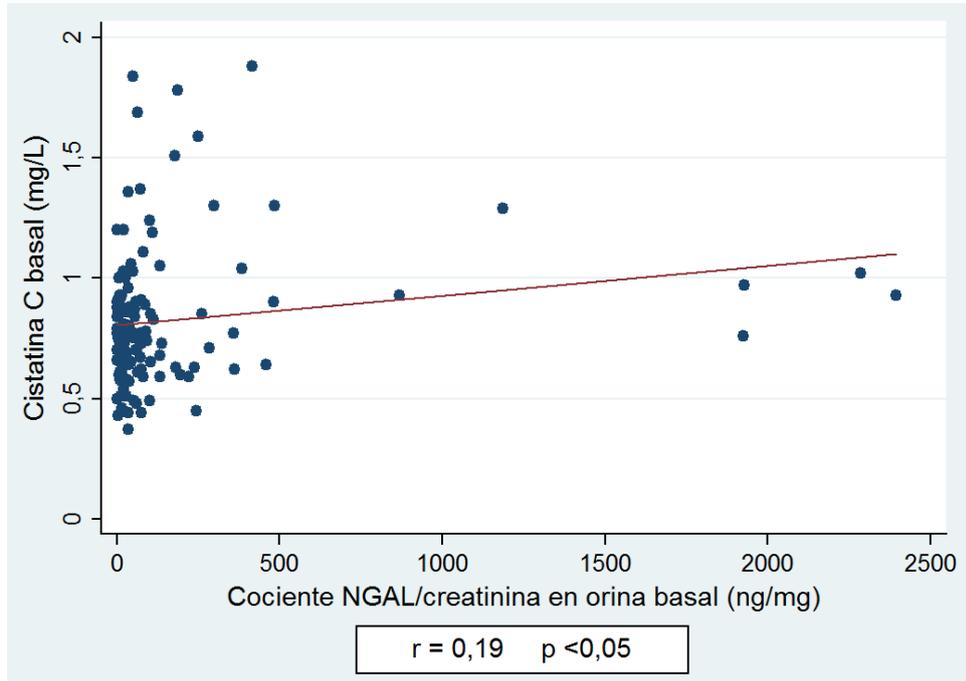
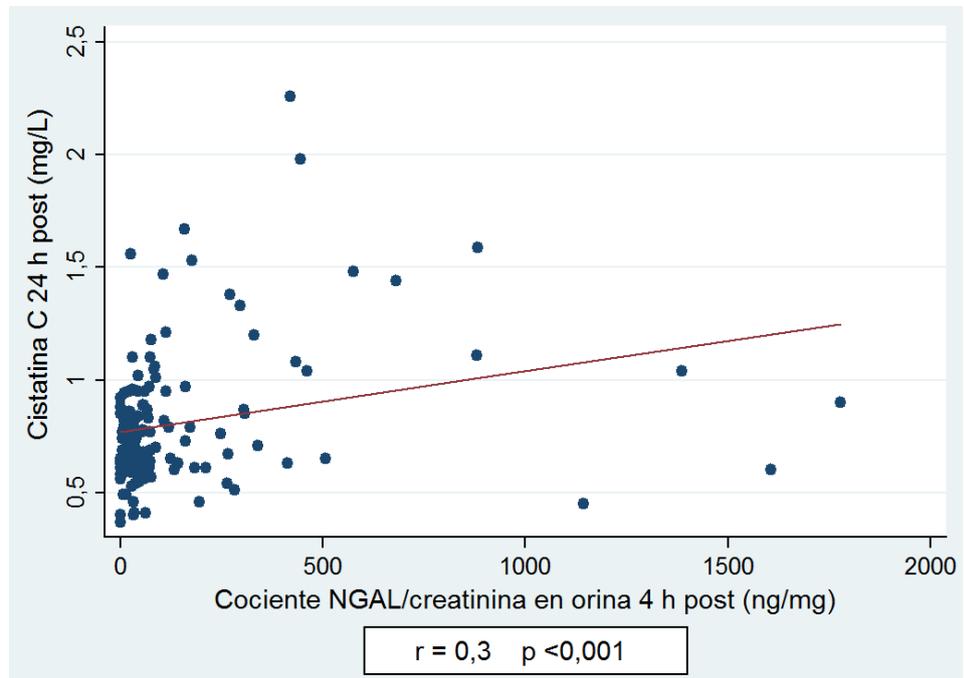
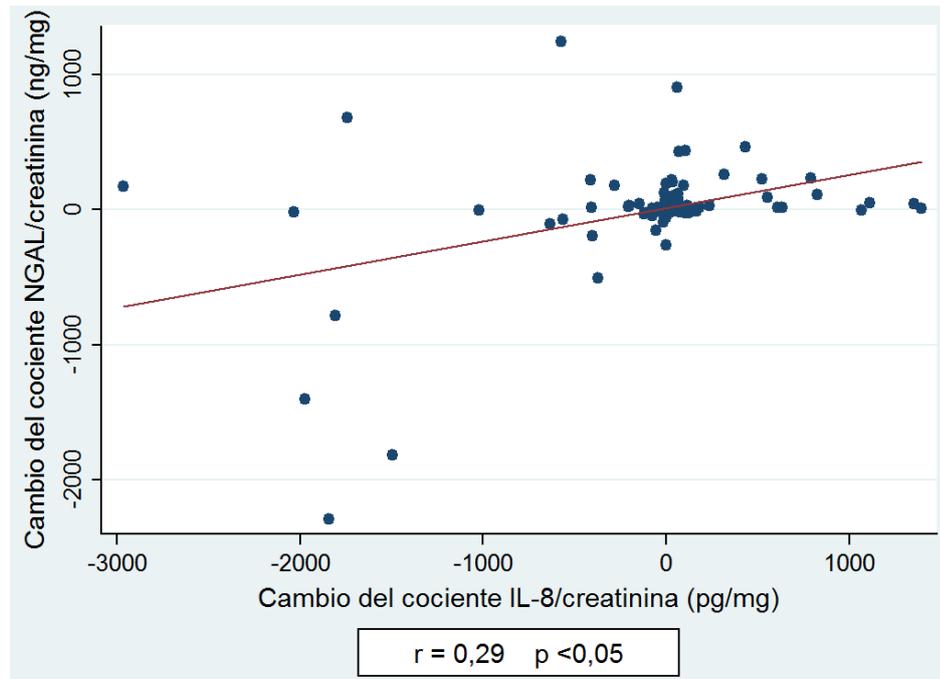


Figura 29. *Correlación Cistatina C 24 h postcontraste con cociente NGAL/creatinina en orina 4 h postcontraste*



Respecto a las correlaciones del cambio de los parámetros de estudio, solo fue significativa la del cambio del cociente NGAL/creatinina en orina con el cambio del cociente IL-8/creatinina en orina (Figura 30).

Figura 30. *Correlación del cambio del cociente NGAL/creatinina en orina con el cambio del cociente IL-8/creatinina en orina*



8

Determinacion del ph urinario

Medimos el pH urinario en 17, 16 y 33 pacientes del Grupo I, II y III respectivamente. Tenían pH alcalino ($\geq 6,5$) los siguientes:

- 12 pacientes (70,6%), del Grupo I (Bicarbonato sódico iv)
- 9 pacientes (56,2%) del Grupo II (Citrato sódico oral)
- 19 pacientes (57,6%) del Grupo III (sin hidratación específica)

No se encontraron diferencias significativas entre grupos ($p=0,618$).

Figura 31. *Tiras para medir el pH urinario.*



9

Resultados de la bioimpedancia (BIA)

Desde la incorporación de esta determinación sólo se dispone de análisis de 28 pacientes, de los cuales 2 eran del Grupo I, 2 del Grupo II, y 24 del Grupo III.

Por este motivo sólo analizamos conjuntamente los datos del BIA antes de la administración de suero en los 28 pacientes sin diferenciar entre grupos de tratamiento, los datos se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos de la Bioimpedancia en la población total analizada (n=28 pacientes) en el momento basal

BIA	VALOR	RANGOS DE REFERENCIA
TBW (l)	38,9 (7,4)	15-26
TBW (l/m)	22,3 (4,75)	-
ECW (l)	19,5 (4,8)	39-53
ECW (%)	50 (8,2)	40-50
ICW (l)	19,4 (5,2)	-
ICW (%)	50 (8,2)	50-60
Cociente ECW/TBW	0,5 (0,08)	0,4-0,5
Cociente ECW/ICW	0,9 (0,43)	0,5-0,8
PA	5,6 (1,85)	5-6

Los valores están expresados como media (desviación estándar) excepto en el caso de TBW (LM), del cociente ECW/ICW y del PA que se presentan como mediana (intervalo intercuartílico) por no seguir una distribución normal.

TBW (Total Body Water): agua corporal total; EBW (Extracellular Body Water): agua corporal extracelular; IBW (Intracellular Body Water): agua corporal intracelular; PA (Phase angle): ángulo de fase.

10

Actividad de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH) oxidasa en células mononucleares

Se extrajeron muestras para determinar la NADPH oxidasa fagocitaria a 30 pacientes (10 de cada Grupo). Finalmente se analizaron las muestras de 27 pacientes porque en el análisis final 2 pacientes fueron excluidos del estudio, y hubo problemas técnicos con el procesamiento de las muestras basales de un paciente.

Los valores de NADPH oxidasa basales en los 27 pacientes analizados y por Grupo de tratamiento, sin y con el estímulo de PMA, están expresados en la Tabla 10. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Tabla 10. Valor de la actividad de NADPH oxidasa (basal y tras PMA) precontraste en la población total y de acuerdo al Grupo de tratamiento.

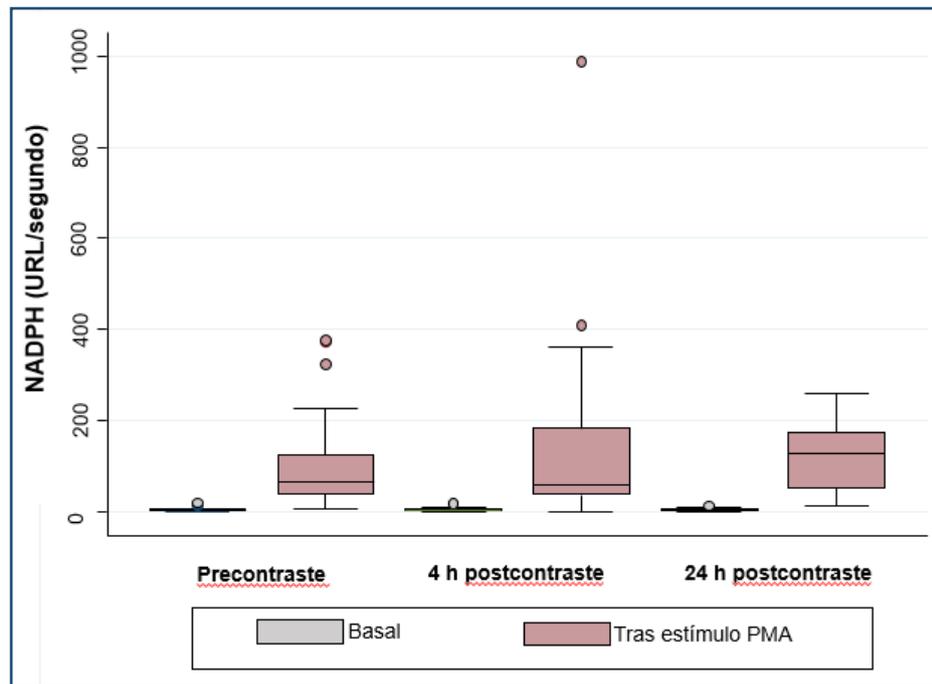
NADPH	n=27	Grupo I Bicarbonato sódico iv (n=9)	Grupo II Citrato sódico oral (n=9)	Grupo III No hidratación específica (n=9)
Basal (URL/segundo)	2,4 (4,3)	3,1 (4,2)	2,1 (1)	2,9 (1,9)
PMA basal (URL/segundo)	65,7 (83,8)	50,5 (137,3)	73,6 (64,2)	79,2 (34,4)

Todos los valores están expresados como mediana (intervalo intercuartílico).

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato; PMA: forbol miristato acetato; URL: Unidades Relativas de luz.

No se detectaron diferencias significativas ($p > 0,05$) ente los valores basales ni tras el estímulo con PMA, precontraste y a las 4 y 24 h de la administración de contraste, en la población total (Figura 32) ni entre los 3 grupos de hidratación.

Figura 32. NADPH basal y PMA en la población total precontraste y a las 4 y 24 h de la administración de contraste (n=27)



NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato; PMA: forbol miristato acetato; URL: Unidades Relativas de Luz.

Los resultados de NADPH tras el estímulo de PMA en la población analizada son muy elevados ya en la determinación precontraste si tenemos en cuenta que el límite de la normalidad según publicación [252] es de 22,8 URL/segundo.

DISCUSIÓN

1 Incidencia de NIC

La incidencia acumulada de NIC fue del 9,2% en la población total.

Estudios previos han descrito una incidencia de NIC similar a la nuestra tras la administración de contraste intravenoso, aun cuando con poblaciones no del todo comparables y valorando el aumento de creatinina a partir del 2º día (48 h). En uno de ellos, encontraron NIC en un 11% de pacientes ambulatorios (7% diabéticos) sometidos a diferentes tipos de TAC, entre el 2º y el 7º día de la administración de contraste iv [41]. En otro, la incidencia fue de 8,1% entre el 2º y 4º día tras realizar un angioTAC torácico, pero eran pacientes con TFGe <60 mL/min/1,73 m² y 16,6% diabéticos [259].

Sin embargo, la incidencia de NIC descrita en población de bajo riesgo como la nuestra (no diabéticos con función renal normal) con administración de contraste intravenoso suele ser menor a la que nosotros encontramos. En un metanálisis de 40 estudios en los que se administró contraste iv para un TAC, la incidencia en población sin enfermedad renal fue del 5% [15]. Además, en otras publicaciones se ha llegado a afirmar que en población con creatinina <1,5 mg/dL y filtrado glomerular >45 mL/min/1,73 m², el riesgo de desarrollar NIC tras la administración de contraste yodado por vía intravenosa es casi inexistente [46, 260]. La diferencia de incidencia entre estudios con poblaciones de similares características a la nuestra podría deberse a la definición de NIC utilizada respecto al momento de medición del cambio de creatinina. En nuestro caso consideramos NIC como un aumento del 25% de la creatinina a las 24 h tras la administración de contraste, mientras que en la mayoría lo analizan a las 48-72 h [14]. No obstante esta definición de NIC clásica ha sido reemplazada por la establecida por el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) más recientemente, y basada en un incremento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL respecto al valor basal tras la administración de contraste [19, 20, 261]. Si aplicáramos esta definición de NIC vigente en nuestro estudio, cambiando el diseño inicial, encontraríamos una incidencia también menor e incluso inferior a la del metanálisis referido, sólo, de

un 2,3% (3 pacientes de 130, 1 del Grupo I y 2 del Grupo II) a las 24 h de la administración del contraste. Esta baja incidencia de NIC sería explicable por el hecho de que un incremento $\geq 0,3$ mg/dL partiendo de cifras de creatinina normales, como eran las de nuestra población, supondría un aumento porcentual mayor del 30%, poco esperable siendo población de bajo riesgo.

De todos modos, y teniendo en cuenta todo lo escrito hasta ahora, se debe señalar que la relevancia clínica de NIC no es tanta por su incidencia, aun siendo considerada la 3ª causa de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados [23], sino por la relación demostrada con la morbimortalidad y estancia hospitalaria más prolongada [262, 263, 264, 265] de los pacientes, que además, conlleva un aumento importante del gasto sanitario [266]. Por otro lado el aumento de procedimientos diagnósticos y terapéuticos con contraste yodado en los últimos años [26, 267, 268] que con frecuencia se realizan de forma ambulatoria y sin aplicar ningún protocolo de seguimiento y prevención [269] plantea que, aunque la incidencia de NIC sea baja, el volumen de pacientes potencialmente afectados sea cada vez mayor. Estos hechos hacen necesario analizar si en estos pacientes pudiera ser útil administrar una pauta de hidratación oral y/o disponer de biomarcadores de NIC más precoces que la creatinina.

2 Tipos de hidratación

La incidencia de NIC no fue diferente entre los grupos de hidratación (Bicarbonato iv, Citrato sódico oral o no hidratación específica).

La expansión de volumen ha demostrado ser la mejor forma de proteger del desarrollo de NIC al actuar a través de diferentes mecanismos como la activación del sistema renina-angiotensina y el feedback túbulo-glomerular, y facilitar además la dilución del contraste aminorando potencialmente los efectos directos del mismo sobre la vasoconstricción renal cortical y la toxicidad de las células tubulares entre otros [270].

Algunas guías recomiendan administrar volumen con suero salino o bicarbonato iv sólo en los casos de TFGe <45 mL/min/1,73 m² si la administración de contraste es por vía intravenosa, o en casos de TFGe <60 mL/min/1,73 m² si la administración de contraste es por vía intraarterial [271]. En las guías KDIGO [19] aconsejan no administrar hidratación iv a pacientes ambulatorios, ya que estos pacientes suelen tener con más frecuencia bajo riesgo de NIC y generalizar la hidratación iv supondría un elevado coste económico y el riesgo de destruir futuros accesos venosos. En esos casos se aconseja aumentar la ingesta oral de líquidos, lo que supondría que se limite el periodo de ayuno absoluto recomendado para algunos de los procedimientos.

Sobre la eficacia de la hidratación oral en la prevención de NIC hay pocos estudios y además, heterogéneos. En dos meta-análisis que revisaron 6 estudios que comparaban protocolos de hidratación oral e iv con sueros salinos, concluyeron que los regímenes orales con un aporte adicional de sal podrían ser útiles en la prevención de NIC en pacientes ambulatorios con función renal normal o moderadamente disminuida [93, 94]. Aun cuando concluyeron una eficacia de la hidratación oral, en la mayoría de los estudios incluidos hay limitaciones comparativas y no son del todo contrastables con nuestro diseño. Así por ejemplo, en el PREPARED [272] los del suero oral llevaban además hidratación iv y en el

de Lawlor et al. [273], además de hidratación iv, llevaban N-Acetilcisteína que se ha planteado que podría interferir a la medición de la creatinina evolutiva [274]. De todos ellos sólo en 2 la hidratación oral se asemejó a la nuestra porque administraron líquidos con sodio o bicarbonato [275, 276], pero el protocolo fue diferente como se describe a continuación, y las poblaciones también.

Uno de ellos, el de Dussol et al. [275], incluyó 153 pacientes que aun cuando tenían ERC estadio 3-4 y un 32% de diabéticos, al comparar la eficacia en la prevención de NIC de hidratación oral con 1 g/10 Kg de peso/día de cloruro sódico durante los 2 días previos a la administración de contraste frente a la hidratación con 15 mL/kg de suero salino 0,9% durante las 6 h previas no encontraron diferencias significativas en la incidencia de NIC. Por otro lado, el estudio HYDRATE de Cho et al. [276] que incluyó 91 pacientes también con TFGe <60 mL/min/1,73 m² y un 38,5% de diabéticos, al comparar 2 protocolos de hidratación oral, uno con agua (500 mL 4 h antes y 600 mL después) y otro con agua y bicarbonato (500 mL y 3,9 g de bicarbonato sódico antes, y 600 mL de agua con dos tomas de 1,95 g de bicarbonato oral después) frente a 2 protocolos de hidratación iv con 3 mL/kg de suero fisiológico 0,9% o bicarbonato sódico en la hora previa y 1 mL/kg/h en las 6 h posteriores al procedimiento, tampoco encontraron diferencias significativas en la incidencia de NIC. En ambos casos, aun con población de riesgo de NIC al menos moderado, la hidratación oral protegió de forma similar a la iv.

En nuestro caso, en el Grupo de Citrato sódico oral la cantidad de sodio administrada fue inferior a la de ambos estudios, por ejemplo, a un paciente de 70 Kg de peso se le administraron 0,7 g de sodio repartidos en 4 tomas en las 4 h previas a la administración de contraste, y en el Grupo de bicarbonato iv el volumen administrado fue también inferior, 3 mL/kg sólo en la hora previa al procedimiento. A pesar de estas diferencias, en nuestra población tampoco encontramos diferencias en la incidencia de NIC entre ambos grupos.

Posteriormente se publicó otro metaanálisis [94] que incluyó 5 estudios que comparaban la hidratación oral y la iv en la prevención de NIC. A diferencia de los 2 anteriores excluyó el estudio PREPARED y el de Lawlor et al. y añadió otro [277]

con pacientes con función renal normal que al comparar dos protocolos de hidratación con agua (500 mL antes y 2000 mL después del procedimiento frente a sólo 2000 mL después del procedimiento), con hidratación iv (1 mL/kg/h de suero salino desde 12 h antes a 24 h después del procedimiento) no encontró diferencias en la incidencia de NIC. Este metaanálisis concluyó que, aunque el escaso número de estudios y su gran heterogeneidad hace difícil hacer recomendaciones específicas, la hidratación oral en pacientes con función renal normal o con ERC estadios 1-3 parece ser tan eficaz como la iv en la prevención de NIC.

Estos resultados se refuerzan con otro estudio más reciente que no encuentra diferente incidencia de NIC comparando una hidratación oral sólo con líquidos [278] frente a suero fisiológico iv en una población semejante en parte a la nuestra por tener función renal normal o ERC estadios 1-2 aun cuando tenían además un factor de riesgo adicional de NIC (Diabetes, edad avanzada, anemia, etc.).

Por tanto, la conclusión de la mayor parte de los estudios sobre prevención de NIC con hidratación oral, a pesar de la heterogeneidad de protocolos utilizados, se resume en que la hidratación oral protocolizada con agua y/o suplementos de sodio podría ser eficaz en la prevención de NIC para pacientes de bajo riesgo (función renal normal o estadios iniciales de nefropatía crónica).

Respecto a la evaluación del grado de hidratación del paciente previo a la administración del contraste mediante técnicas de composición corporal, existe un estudio [279] que analiza la utilidad de la BIA vectorial tras la hidratación y muestra que el cociente R/H (resistencia/altura) y el cociente Z/H (impedancia/altura) son predictores independientes de NIC. En nuestro caso, el estudio de composición corporal se realizó en situación basal, y en un número muy limitado de pacientes tras la hidratación lo que limitó el análisis estadístico. La BIA vectorial podría ser un buen método para confirmar el grado de hidratación previo a la administración de contraste, pero se necesitan más estudios antes de estandarizar su uso.

3 Biomarcadores

Los biomarcadores analizados (Cistatina C, NGAL, IL-8, SOD, isoprostanos y CT-1 en suero) no se modifican de forma distinta en función del grupo de tratamiento y tampoco mostraron buena capacidad predictiva de NIC a excepción del cociente cistatina C/creatinina basal.

Encontramos disminución significativa del cociente CT-1/creatinina urinario a las 4 h de la administración de contraste en la población total y con diferencias significativas entre grupos posiblemente por presentar el Grupo III un nivel basal significativamente más bajo como se describió previamente.

Cistatina C

La cistatina C ha demostrado ser un buen biomarcador de función renal en numerosos estudios realizados tanto población sana como en población con distintos tipos de enfermedad renal [280]. Además, el hecho de tener una vida media menor que la de la creatinina ha hecho que se haya propuesto como potencial biomarcador precoz para la detección de NIC y de otros tipos de insuficiencia renal aguda [174, 281], dando lugar a numerosos estudios [282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289].

Cuatro estudios [290, 291, 292, 293] describieron que un punto de corte de cistatina C de 1,2, 1,26, 1,18 ó 1,04 mg/dL respectivamente, previo a la administración de contraste para un procedimiento coronario, era el que mejor predecía el desarrollo de NIC en una población con ERC leve o moderada. Otro estudio [294] retrospectivo más reciente realizado en pacientes a los que se realizó una angioplastia, con un 47,9% de diabéticos y un 25% con ERC moderada, también ha descrito que el valor basal elevado de cistatina C predice el desarrollo de NIC mejor que el de creatinina y además es predictor de eventos adversos mayores. Por otro lado, en un estudio [177] más parecido al nuestro por incluir

pacientes con función renal normal o levemente disminuida a los que se realizó un estudio coronario, han descrito que un cociente cistatina C/creatinina $\geq 1,23$ mg/L/mg/dL previo a la administración de contraste predice NIC, definida como el aumento de la creatinina $\geq 25\%$ o 0,5 mg/dL a las 48 h, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 85%.

En nuestro estudio la cistatina C basal no fue buena predictora de NIC, posiblemente porque se trata de una población con función renal normal o sólo levemente disminuida y la mediana de cistatina C basal era muy baja (0,77 mg/L). Sin embargo el cociente cistatina C/creatinina demostró ser mejor predictor del desarrollo de NIC a las 24 h, aun cuando a diferencia del estudio antes descrito [177], con un punto de corte de 0,95 mg/L/mg/dL y una sensibilidad de 91,7% y una especificidad del 55,1%. El distinto punto de corte podría deberse la diferencia en el momento elegido para detectar NIC (48 vs 24 h). Si tomamos como rango de referencia el disponible en un estudio realizado en población mayor de 60 años no relacionada con NIC [178], el punto de corte de nuestro cociente cistatina C/creatinina, que al convertir las unidades de la creatinina en $\mu\text{mol/L}$ sería de 0,01 mg/ μmol , quedaría dentro del considerado normal.

Respecto al estudio de Briguori et al. [179], que describió en una población con ERC (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²) que un incremento de la cistatina C $\geq 10\%$ a las 24 h de la administración de contraste predecía el desarrollo de NIC (aumento de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dL a las 48 h de la administración de contraste), el valor predictivo negativo de este punto de corte era del 100% y el valor predictivo positivo del 39,1%. En nuestro estudio, realizado en población con función renal normal o levemente disminuida, el incremento de la cistatina C $\geq 10\%$ a las 24 h postcontraste se detectó en 18 pacientes (13,8%) y de estos pacientes, sólo 4 presentaban NIC de acuerdo a la definición utilizada. Si aplicáramos el alto valor predictivo negativo del incremento del 10% de la cistatina C a las 24 h postcontraste descrito por el grupo de Briguori et al. [179], 112 pacientes no van a desarrollar NIC a las 48 h (entre ellos 8 de los que la presentan a las 24 h). Sin embargo, 18 pacientes tendrían riesgo de desarrollar NIC a las 48 h y sobre todo, de acuerdo a los resultados de dicho estudio, de tener eventos adversos mayores

al año. Pero con nuestro estudio no podemos confirmar estos datos al no disponer de creatinina a las 48 h ni haber previsto un seguimiento prolongado.

Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

La NGAL es un marcador de daño tubular muy estudiado en el ámbito de la NIC con resultados heterogéneos respecto al significado de los cambios observados tanto en sus niveles plasmáticos como urinarios, aunque según dos metanálisis la NGAL, tanto en suero como en orina, tendría su utilidad en NIC [295, 296].

La mayoría de los estudios que combinan la determinación de niveles de NGAL en plasma o suero y en orina, y han detectado incrementos precoces tras la administración de contraste, son realizados en pacientes a los que se realiza un procedimiento coronario. Por tanto, aunque como en nuestro caso sea una población de bajo riesgo con función renal normal [203, 204, 283, 297, 298], el contraste se administró por vía intraarterial y para pruebas que exigen frecuentemente volúmenes mayores. El grupo de Hirsch et al. [299] describió el alto valor predictivo de NIC de la NGAL en suero y orina a las 2 h postcontraste en un estudio realizado en una población muy distinta a la nuestra, niños con cardiopatía congénita a los que se les realizó un procedimiento coronario, y otro estudio también realizado en niños detectó incrementos de NGAL en suero y orina a las 6 h de la administración de contraste [300]. En un estudio [301] realizado en pacientes con ERC importante (TFGe en torno a 30 mL/min/1,73 m²) a los que se realizó un procedimiento coronario o una arteriografía, un valor de NGAL en suero menor de 179 mg/dL y un valor de NGAL urinario <20 mg/dL excluían la posibilidad de desarrollar NIC, pero sin embargo, valores más altos no eran buenos predictores. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal leve a los que se administró contraste vía intravenosa para la realización de un TAC, los autores encontraron que incrementos de NGAL en suero y orina a las 8 h de la administración de contraste eran predictores del diagnóstico de NIC a las 48 h [154]. Pero en este estudio a diferencia del nuestro se habían incluido pacientes con diabetes y con fallo cardíaco congestivo, lo que podría influir en los niveles de

NGAL [302], y además la determinación de NGAL en suero se hizo con un test rápido, no mediante ELISA.

Respecto a la NGAL como biomarcador precoz de NIC medida sólo en suero o plasma, siguen predominando estudios de Cardiología que a diferencia de nuestro estudio implican la administración intraarterial de contraste, e incluyen pacientes con ERC [201, 303, 304]. Por el contrario, en un estudio [305] realizado en pacientes críticos con función renal normal la NGAL en plasma no mostró capacidad predictiva de NIC. El hecho de que la NGAL pueda estar aumentada en las placas de ateroma [306, 307, 308] y que pueda liberarse a la sangre durante las intervenciones percutáneas coronarias sin tener relación con el daño renal, podría llevarnos a cuestionar sus incrementos significativos en plasma durante este tipo de procedimientos [218] dando más relevancia al papel del cambio en los niveles urinarios de NGAL como marcador de NIC. Sólo un estudio similar al nuestro de pacientes con función renal normal o casi normal y con contraste iv para la realización de un TAC [309] describió que la NGAL en plasma tiene buena capacidad predictiva de NIC a las 6 h postcontraste, pero de nuevo, la determinación no fue mediante ELISA. Y en un estudio [310] que incluyó pacientes con gammapatía monoclonal y función renal normal a los que se realizó un TAC de cuerpo entero, se detectó un incremento significativo de NGAL a las 24 de la administración del contraste frente al grupo control sin cambios en la creatinina, que fueron atribuidos a un posible daño tubular en pacientes con esta patología pero sin repercusión renal funcional.

Finalmente, respecto a la medición de la NGAL urinaria y la NIC, no disponemos de datos de estudios semejantes al nuestro en cuanto al tipo de prueba con contraste, el tipo de población analizada y el momento de determinación de la NGAL urinaria. En coronariografías un estudio [206] realizado en pacientes con ERC estadios III-IV mostró que la NGAL urinaria basal y el cambio a las 6 h era marcador de NIC a las 48 h, y en otros dos estudios [311, 312] que también incluían pacientes con ERC, el cambio de NGAL urinaria lo fue a las 24 h. En un estudio [313] realizado con pacientes con ERC estadio 4-5 a los que se administró un volumen bajo de contraste para una fistulografía previa administración de bicarbonato iv, no detectaron cambios significativos en la NGAL urinaria a las 3 h

ni a las 48 h de la administración de contraste. De todo esto se puede quizás se podría concluir que la administración de volúmenes más bajos de contraste que los usados para un procedimiento cardiológico, administrado por vía iv no causa daño tubular suficiente como para que se detecte un aumento significativo en la NGAL urinaria.

Interleuquina-8 (IL-8)

Según resultados de dos estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca [214, 215], la IL-8 en suero podría ser un buen biomarcador precoz de insuficiencia renal aguda a las 2 h, y a las 2 y 12 h respectivamente. Respecto a su determinación en orina, un estudio realizado el trasplante renal [155] mostró que su aumento inmediatamente después del trasplante era predictor del fallo renal agudo inducido por el daño de isquemia-reperfusión, y otro realizado en trasplante hepático demostró que su aumento a las 2 y 24 h era predictor de fallo renal agudo [216].

El único estudio publicado sobre IL-8 en la NIC [217] es un estudio *in vitro* realizado en células de epitelio tubular renal a las que se les exponía a 2 tipos de contraste yodado (hiperosmolar y de baja osmolaridad) durante 2 h. Los niveles de IL-8 se midieron en el medio de cultivo que rodeaba a las células 22 h después de la exposición al contraste, encontrando niveles significativamente superiores en el de las células expuestas al contraste hiperosmolar que en el de las células expuestas al contraste de baja osmolaridad. Esto se debía a la mayor capacidad citotóxica del contraste hiperosmolar, que causaba disregulación de quinasas y factores de transcripción relacionados con la inflamación. El hecho de que en nuestro estudio el contraste era de baja osmolaridad podría justificar que no hayamos encontrado diferencias significativas en los niveles de IL-8 entre los 3 grupos de hidratación tras la administración de contraste, en una población que además no tenía enfermedad renal importante que facilitase el desarrollo de un estado inflamatorio a nivel renal.

Superóxido dismutasa (SOD) en plasma, F2-Isoprostanos en orina y actividad de NADPH oxidasa en células mononucleares

El estrés oxidativo ha sido descrito como uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de NIC [54], pero en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el comportamiento de los biomarcadores de estrés oxidativo analizados: Superóxido dismutasa (SOD) en plasma, F2-isoprostanos en orina y actividad de NADPH-oxidasa en células mononucleares.

En un estudio clínico realizado en pacientes con función renal normal a los que se administró contraste iodado para la realización de una urografía iv [314], al igual que en nuestro estudio no observaron descensos significativos en la SOD en suero a las 3 h de la administración del contraste. Respecto a la actividad de SOD intrarenal, los estudios son experimentales y muestran resultados contradictorios: no se vio afectada en un estudio en el que se analizó el tejido renal 1 h tras la administración de 3 tipos de contraste a ratas diabéticas y no diabéticas [315], en otro en el que se analizó el tejido renal 24 h después de la administración de contraste hiperosmolar [316], ni en otro realizado a las 2 h de la administración de contraste [317]. Sin embargo, en otros cinco estudios se observó una actividad de SOD intrarenal a las 24, 48 o 72 h de la administración de contraste significativamente menor respecto a la del grupo control [318, 319, 320, 321, 322]. Según los resultados observados en el medio animal, es posible que el cambio significativo en la SOD plasmática se pudiera detectar después de las 24-48 h de la administración del contraste, en cuyo caso no sería un válido biomarcador precoz de NIC.

Respecto a los isoprostanos urinarios y la NIC, sólo en un estudio [226] realizado en pacientes con función renal moderadamente disminuida, sometidos a un procedimiento coronario, detectaron un incremento significativo en los niveles de isoprostanos urinarios medidos inmediatamente después de la administración de contraste. En un estudio realizado en pacientes críticos describen un aumento de los isoprostanos en plasma a las 24 h de la administración de contraste iv para un

TAC, pero no precisan si el aumento es significativo [323]. Sin embargo, en tres estudios que incluían pacientes diabéticos, con función renal leve o moderadamente disminuida a los que se administró contraste principalmente por vía intraarterial, no encontraron cambios significativos en los isoprostanos urinarios medidos a las 24 h de la administración del contraste [157, 324, 325]. En nuestro estudio tampoco encontramos diferencias significativas en los niveles de isoprostanos urinarios con más motivo quizás al tratarse de una población con función renal normal o levemente disminuida sin diabetes, y administrar el contraste por vía iv.

En cuanto a la actividad de NADPH oxidasa, en nuestro caso nos propusimos estudiar la acción del contraste sobre la actividad de la NADPH fagocitaria (Nox2) con el presupuesto de que el contraste, puesto que puede causar incremento del estrés oxidativo a nivel renal, podría inducirlo también a nivel sistémico y sobre esto no hay ningún estudio publicado, pero no hemos encontrado cambios en su actividad tras la administración de contraste. El hecho de que en nuestra población los valores de NADPH oxidasa superen el límite de normalidad descrito en publicación previa [252] podría deberse a que en esta población 14 pacientes (51,8%) tenían cáncer o infección activa, 8 (29,6%) hipertensión arterial y 5 (18,5%) obesidad, situaciones que pueden suponer un estímulo para la NADPH oxidasa fagocitaria [239, 251, 253]. Hay diversos estudios experimentales sobre la actividad de la NADPH oxidasa en tejido renal tras la exposición a contraste iv. Se ha descrito en un estudio *in vitro* que el contraste no iónico de baja osmolaridad iohexol (el usado en nuestro estudio), en comparación con el contraste no iónico isoosmolar iodixanol, aumenta más la actividad de la NADPH oxidasa en células del epitelio tubular renal con el consiguiente aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) [249]. En tres estudios experimentales realizados en ratas se demostró incremento de la actividad de la NADPH oxidasa en tejido renal tras la administración de contraste [240, 319, 326]. Y por otro lado, en otro estudio experimental realizado en ratas se demostró de forma indirecta el papel de la NADPH oxidasa en la NIC al observar que la administración de un inhibidor de la NADPH oxidasa disminuía el daño causado por el contraste medido mediante parámetros analíticos e histológicos [327]. El no haber encontrado cambios en la actividad de la NADPH oxidasa fagocitaria en una población de bajo riesgo de NIC

como la nuestra, podría ser debido a que en ellos el contraste no es un estímulo que active la Nox2, o a que la NADPH fagocitaria está tan estimulada por las características de esta población que es difícil observar un cambio significativo.

Cardiotrofina-1 (CT-1)

Hay muchos estudios que confirman que los niveles plasmáticos de CT-1 se encuentran elevados en diversas patologías [232, 233, 234, 235], pero hasta la actualidad no hay ningún estudio publicado que mida los niveles urinarios de CT-1. La presencia de CT-1 en el tejido renal se ha descrito en varios estudios [228, 328, 329]. En el de López-Andrés et al. [329] se detectó CT-1 en células del epitelio tubular distal en la zona cortical del riñón y además, se describió que la administración crónica (durante 6 semanas) de CT-1 se relacionaba con un aumento de la albuminuria, de NGAL en suero y en orina, y de fibrosis túbulo intersticial y esclerosis glomerular. En un estudio experimental previo se había descrito un aumento del peso renal tras la administración crónica de CT-1 durante 14 días [330].

Sin embargo, en un estudio experimental realizado por el grupo del Dr. López-Novoa en ratas predispuestas a daño renal por administración concomitante de gentamicina [159], se describió que la administración de CT-1 antes y durante 4 días tras la administración de contraste previno del desarrollo de NIC al evitar el incremento de creatinina y el de la resistencia vascular renal calculada a partir del flujo sanguíneo renal y de la presión arterial media, y prevenir la necrosis tubular aguda. Describieron además menor apoptosis de células tubulares y proliferación celular (esto posiblemente como consecuencia de que hubiera habido menos daño tubular), además de menor estrés oxidativo en tejido renal evaluado mediante niveles de peroxidación lipídica. Este efecto beneficioso a nivel renal de la administración de CT-1 también se demostró en otro estudio experimental [237] de isquemia-reperfusión con la administración de una única dosis de CT-1 previo al clampaje del pedículo vascular renal, confirmando mejor función renal y menor producción de ROS, inflamación y apoptosis.

Estos resultados contradictorios podrían deberse a que el mecanismo de acción de la CT-1 sea diferente según la dosis y el tiempo de administración [227], por lo que serían necesarios más estudios experimentales y posteriormente clínicos para confirmar el potencial beneficio y seguridad de su administración.

En nuestro estudio no disponemos de datos de CT-1 a nivel intrarenal, pero sí analizamos sus niveles séricos y urinarios corregidos por el valor de la creatinina. La disminución en el cociente CT-1/creatinina en orina observada a las 4 h de la administración de contraste, al ser paralelo al observado en la creatinina urinaria podría deberse al efecto vasoconstrictor del contraste que disminuye temporalmente el filtrado glomerular como se comentará en el apartado siguiente. En nuestro estudio, sin embargo, no encontramos diferencias en los niveles de CT-1 en suero a las 4 h de la administración de contraste a pesar de su disminución en orina, lo que podría deberse a que sus niveles séricos dependen de la producción sistémica en otros órganos [331] que no se ve afectada por la administración de contraste iv, ni siquiera aun cuando transitoriamente disminuya su eliminación urinaria.

4

Efecto vasoconstrictor del contraste iv

En nuestro estudio se ha observado disminución de la creatinina y del cociente cardiotrofina-1 (CT-1)/creatinina en orina en la población total a las 4 h de la administración de contraste, con la creatinina persistentemente baja a las 12 h, sin diferencias entre los 3 Grupos de hidratación en la creatinina y con diferencias en el cociente CT-1/creatinina en orina debido posiblemente al menor valor basal en el Grupo III.

La vasoconstricción renal con la consiguiente disminución de la perfusión renal ha sido descrita como un evento precoz e importante de NIC, que podría ser en parte responsable de otros mecanismos patogénicos como el daño tubular y el estrés oxidativo [64, 332].

En la literatura hay datos disponibles, en animales y humanos, que apoyan esta hipótesis [52]. Un estudio *in vitro* [59] describió que la exposición al contraste producía una vasoconstricción dosis dependiente y reversible en la arteria renal humana y de conejos y perros. Un estudio experimental en perros [333] describió que la administración intraarterial de contraste causó un aumento inicial del flujo sanguíneo seguido de 3 h de vasoconstricción de la vasculatura renal, y en otro realizado en ratas [334] se describió una reducción del 40% del flujo sanguíneo en la médula renal tras la administración de contraste. En un estudio clínico [335] realizado en pacientes con ERC moderada a los que se realizó un cateterismo, se observó una disminución mayor del 40% en el flujo plasmático renal a las 4 h de la administración de contraste.

La disminución del flujo sanguíneo renal debida al efecto vasoconstrictor del contraste se ha confirmado mediante resonancia magnética en dos estudios animales [336, 337], en el primero se realizó 20 minutos después de la administración de contraste, y en el segundo a 1 h, 24 h, 48 h y 72 h confirmando

la máxima disminución de flujo sanguíneo renal a las 24 h y que se normalizaba a las 48 h a nivel cortical, y a las 72 h a nivel medular.

Considerando este efecto del contraste se han desarrollado estudios experimentales y clínicos [338, 339] con diversas medidas terapéuticas dirigidas a contrarrestarlo.

En nuestro estudio, realizado en una población de bajo riesgo de NIC, se observa la disminución de la creatinina y del cociente CT-1/creatinina en orina durante 4-12 h tras la administración del contraste en la población total, que podrían ser marcadores analíticos del efecto vasoconstrictor del contraste. Aunque en nuestro caso no disponemos de la creatinina sérica a las 4 o 12 h postcontraste, el estudio de Ribichini et al. [340] describió la importancia del aumento del 5% de la creatinina a las 12 h de la administración de contraste como predictor de NIC a las 48 h, lo que quizás podría ser también debido a la disminución transitoria del filtrado derivada del efecto vasoconstrictor.

Finalmente, aunque el efecto vasoconstrictor del contraste en una población de bajo riesgo (excluidos diabéticos y enfermedad renal severa) no necesariamente conlleve el desarrollo de NIC y probablemente desaparezca después de 12-24 h, supone una situación de mayor riesgo de fallo renal en el caso de confluir en ese tiempo otros factores potenciales de daño renal (fármaco nefrotóxico, cirugía de emergencia o hemorragia).

4 Limitaciones

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones:

- Se trata de un estudio unicéntrico por lo que debieran realizarse estudios multicéntricos que lo avalen.
- La creatinina se midió sólo a las 24 h de la administración de contraste por la imposibilidad de que los pacientes permanecieran ingresados durante más tiempo.
- Usamos la definición clásica de NIC (incremento de la creatinina $\geq 25\%$ respecto al valor basal) distinta a la actualmente vigente (incremento $\geq 0,3$ mg/dL respecto al valor basal).
- En los 3 grupos de hidratación hay pacientes que recibieron algún tipo de fluidoterapia concomitante durante el periodo de estudio. Harían falta estudios con un grupo control que no recibiera ningún tipo de suero para poder valorar si en una población de bajo riesgo como la nuestra a la que se realiza un TAC, es suficiente para la prevención de NIC la hidratación con los 500 mL de agua que se suelen beber con el contraste oral previo a un TAC abdominal.
- El tamaño muestral fue calculado de acuerdo con la detección de cambios en los niveles de creatinina, pero un tamaño muestral mayor podría quizás habernos permitido tener mayor potencia para detectar cambios en alguno de los biomarcadores analizados.
- Finalmente, hubo más pérdidas de pacientes en el seguimiento de las habituales, explicables en su mayoría por el número de determinaciones de laboratorio.

5 Perspectivas

La afirmación de que en una población de bajo riesgo de NIC no precisa prevención con hidratación, exige estudios que incluyan también pacientes ambulatorios con grupo control y aplicando la definición actual de NIC (incremento de la creatinina mayor o igual de 0,3 mg/dL).

Convendría analizar en una población mayor de pacientes al menos algunos de los biomarcadores analizados, el valor de la bioimpedancia como medida indirecta del estado de hidratación de los pacientes, y prolongar el seguimiento a medio-largo plazo de estos pacientes para confirmar el valor predictivo de morbi-mortalidad del cociente entre cistatina C y creatinina.

El hallazgo del descenso de creatinina y CT-1 urinarias durante 4-12 h tras el contraste como posible reflejo del efecto vasoconstrictor del mismo, plantea valorar la conveniencia de incluir una alerta en las guías de prevención de NIC, no sólo para pacientes hospitalizados sino también ambulatorios, con el fin de evitar potenciales agresiones renales adicionales al menos 12 h posterior al contraste administrado.

Finalmente, el descenso de los niveles de la CT-1 urinaria a las 4 h de la administración de contraste observado en nuestro estudio, plantea profundizar sobre su aclaramiento renal incluyendo determinaciones séricas en pacientes con enfermedad renal crónica.

CONCLUSIONES

- 1) La incidencia de NIC es elevada (9,2%) en una población de bajo riesgo (excluidos diabéticos y pacientes con ERC moderada-severa) usando la definición clásica de NIC: incremento de creatinina mayor o igual al 25% respecto al valor basal a las 24 h de la administración de contraste.
- 2) La aplicación de distintos protocolos de hidratación (intravenoso u oral) no modificó la incidencia de NIC en nuestra población de bajo riesgo.
- 3) Un punto de corte del cociente basal entre Cistatina C y Creatinina de 0,95 mg/L/mg/dL predice el desarrollo de NIC a las 24 h con una sensibilidad de 91,7% y una especificidad del 55,1%.
- 4) No encontramos evidencia de la utilidad de los demás biomarcadores analizados en orina y/o sangre (NGAL, IL-8, SOD e isoprostanos) para el diagnóstico precoz de NIC en población de bajo riesgo.
- 5) La actividad oxidativa asociada a la NADPH fagocitaria no se modifica tras la administración de contraste.
- 6) No hay evidencia de daño estructural renal causado por el contraste administrado intravenoso en una población de bajo riesgo de NIC tratada con diferentes protocolos de hidratación.
- 7) El efecto hemodinámico de vasoconstricción renal asociado a la administración de contraste yodado intravenoso, es evidenciable indirectamente y de forma global en la población estudiada, entre 4 y 12 h tras la administración del mismo, por la disminución de los niveles de creatinina y del cociente CT-1/creatinina en orina.

BIBLIOGRAFIA

-
- [1] Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, Palevsky PM. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2871-2877.
- [2] Kim JH, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Lee SH, Gwon HC. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2014;114:1830-1835.
- [3] Crimi G, Leonardi S, Costa F, Ariotti S, Tebaldi M, Biscaglia S, Valgimigli M. Incidence, prognostic impact, and optimal definition of contrast-induced acute kidney injury in consecutive patients with stable or unstable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Insights from the all-comer PRODIGY trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(1):E19-27. doi: 10.1002/ccd.25822.
- [4] Lasser EC, Lang JH, Zawadzki ZA. Contrast media. Myeloma protein precipitates in urography. *JAMA.* 1966;198(8):945-7.
- [5] McEvoy J, McGeown MG, Kumar R. Renal failure after radiological contrast media. *Br Med J.* 1970;4(5737):717-8.
- [6] Ansari Z, Baldwin DS. Acute renal failure due to radio-contrast agents. *Nephron.* 1976;17(1):28-40.
- [7] Heneghan M. Contrast-induced acute renal failure. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;131(6):1113-5.
- [8] Weinrauch LA, Robertson WS, D'Elia JA. Contrast media-induced acute renal failure. Use of creatinine clearance to determine risk in elderly diabetic patients. *JAMA.* 1978;239(19):2018-9.
- [9] Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1146-9.
- [10] Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999;9(8):1602-13.

-
- [11] Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 1:i18-22.
- [12] Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354:379-386.
- [13] Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;100:S11-5.
- [14] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2527-41. doi: 10.1007/s00330-011-2225-0.
- [15] Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Huisman MV, Dekkers OM. Meta-analysis: Serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81:2554-2561.
- [16] Gutterez NV, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, McCullough PA. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol*. 2002;15:349-354.
- [17] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-28. doi: 10.1016/j.jacc. 2007.12.035.
- [18] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- [19] The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(12): 4263–4272. doi: 10.1093/ndt/gfs375.
- [20] American College of Radiology (Sede Web). ACR Committee on Drugs; 2015. Manual on contrast media, version 10.1. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>.

-
- [21] McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Endre ZH, Goldstein SL, Koyner JL, Macedo E, Doi K, Di Somma S, Lewington A, Thadhani R, Chakravarthi R, Ice C, Okusa MD, Duranteau J, Doran P, Yang L, Jaber BL, Meehan S, Kellum JA, Haase M, Murray PT, Cruz D, Maisel A, Bagshaw SM, Chawla LS, Mehta RL, Shaw AD, Ronco C. Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:5-12. doi: 10.1159/000349962.
- [22] Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol.* 2013;23(2):319-23. doi: 10.1007/s00330-012-2607-y.
- [23] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930-936.
- [24] Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and Outcomes of Contrast-Induced AKI Following Computed Tomography. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5): 1274–1281. doi: 10.2215/CJN.01260308.
- [25] Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(2):125-37.
- [26] Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2015; 27;351:h4395. doi: 10.1136/bmj.h4395.
- [27] Ho YF, Hsieh KL, Kung FL, Wu FL, Hsieh LL, Chou H, Chen SJ. Nephrotoxic Polypharmacy and Risk of Contrast Medium-Induced Nephropathy in Hospitalized Patients Undergoing Contrast-Enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(4):703-8. doi: 10.2214/AJR.15.14329.
- [28] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney International.* 1994;45:259–265; doi:10.1038/ki.1994.32.
- [29] Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-499.
- [30] Christiansen C. X-ray contrast media--an overview. *Toxicology.* 2005;209(2):185-7.

-
- [31] Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol*. 2015. pii: S0828-282X(15)00395-5. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.013. Epub ahead of print.
- [32] Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188:171–178.
- [33] Duan S, Zhou X, Liu F, Peng Y, Chen Y, Pei Y, Ling G, Zhou L, Li Y, Pi Y, Tang K, Liu R, Li G. Comparative cytotoxicity of high-osmolar and low-osmolar contrast media on HKCs in vitro. *J Nephrol*. 2006;19(6):717-724.
- [34] McCullough PA, Brown JR. Effects of Intra-Arterial and Intravenous Iso-Osmolar Contrast Medium (Iodixanol) on the Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2011;1(4):220-234.
- [35] Chua HR, Horrigan M, Mcintosh E, Bellomo R. Extended renal outcomes with use of iodixanol versus iohexol after coronary angiography. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:506479. doi: 10.1155/2014/506479.
- [36] McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-375.
- [37] Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):584-590.
- [38] Barbieri L, Verdoia M, Marino P, Suryapranata H, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group. Contrast volume to creatinine clearance ratio for the prediction of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous intervention. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. pii: 2047487315614493. [Epub ahead of print].
- [39] Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R; Iodixanol Peripheral Computed Tomographic Angiography Study Investigator Panel. Contrast medium-induced acute kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(8):1159-65. doi: 10.1016/j.jvir.2011.03.020.
- [40] Kooiman J, Le Haen PA, Gezgin G, de Vries JP, Boersma D, Brulez HF, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Cannegieter SC, Hamming JF, Huisman MV. Contrast-induced acute kidney injury and clinical

-
- outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: risk comparison adjusted for patient characteristics by design. *Am Heart J.* 2013;165(5):793-799. doi: 10.1016/j.ahj.2013.02.013.
- [41] Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy after Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Outpatient Setting. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):4-9. doi:10.2215/CJN.05200709.
- [42] Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, Zwerner PL, De Cecco CN, Vogl TJ, Costello P, Schoepf UJ. Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation.* 2015;132(20):1931-1936. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672.
- [43] 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. *Radiol.* 2013;267(1):119-28.
- [44] Newhouse JH, RoyChoudhury A. Quantitating Contrast Medium-induced Nephropathy: Controlling the Controls. *Radiology.* 2013;267(1):4-8. doi: 10.1148/radiol.13122876.
- [45] McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2013;267:106–118.
- [46] Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology.* 2013;267(1):94-105. doi: 10.1148/radiol.12121394.
- [47] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013;268(3):719-28. doi: 10.1148/radiol.13122276.
- [48] Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Ellis JH. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. *Radiology.* 2013;269(1):92-100. doi: 10.1148/radiol.13122462.
- [49] McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014;273(3):714-25. doi: 10.1148/radiol.14132418.

-
- [50] McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271(1):65-73. doi: 10.1148/radiol.13130775.
- [51] Persson PB, Hansel P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68:14-22
- [52] Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(6A):14K-20K.
- [53] Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, Russo D. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *Biomed Res Int*. 2014;2014:578974. doi:10.1155/2014/578974.
- [54] Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:741018. doi: 10.1155/2014/741018.
- [55] Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, Michael A. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:823169. doi: 10.1155/2014/823169.
- [56] Seeliger E, Lenhard D, Persson PB. Contrast Media Viscosity versus Osmolality in Kidney Injury: Lessons from Animal Studies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:358136. doi:10.1155/2014/358136
- [57] Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*. 1998;53(1):230-42.
- [58] Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):177-82.
- [59] Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, Knes JM, Will JA, Madsen PO. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Invest Radiol* 1997;32:315–319
- [60] Yang D, Yang D. Role of intracellular Ca²⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2013;2013:678456. doi: 10.1155/2013/678456.
- [61] Klause N, Arendt T, Lins M, Gronow G. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol*. 1998;454:225-34.

-
- [62] Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, Tokumoto M, Hirakawa M, Ikeda H, Matsui R, Matsuo D, Fukuda K, Kanai H, Hirakata H, Iida M. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2003;7(4):279-83.
- [63] Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, Ichihara A, Kubota E, Saruta T. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int*. 1996;49(5):1199-206.
- [64] Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):186-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.115.
- [65] 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. doi: 10.1155/2013/123589. Epub 2013 Nov 21.
- [66] Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta radiol*. 1993;34:83-87
- [67] Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology*. 2009;251(3):697-704.
- [68] Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers. *Br J Radiol*. 1998;71(844):357-65.
- [69] Pisani A, Riccio E, Andreucci M, Faga T, Ashour M, Di Nuzzi A, Mancini A, Sabbatini M. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:868321. doi: 10.1155/2013/868321.
- [70] Quintavalle C, Brenca M, De Micco F, Fiore D, Romano S, Romano MF, Apone F, Bianco A, Zabatta MA, Troncone G, Briguori C, Condorelli G. In vivo and in vitro assessment of pathways involved in contrast media-induced renal cells apoptosis. *Cell Death Dis*. 2011 12;2:e155. doi: 10.1038/cddis.2011.38.
- [71] Just A, Whitten CL, Arendshorst WJ. Reactive oxygen species participate in acute renal vasoconstrictor responses induced by ETA and ETB receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F719-28. doi: 10.1152/ajprenal.00506.2007.
- [72] Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(5):292-9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.

-
- [73] Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F61-70.
- [74] Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13: 911–918
- [75] Yang Y, Yang D, Yang D, Jia R, Ding G. Role of reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress in contrast-induced renal tubular cell apoptosis. *Nephron Exp Nephrol*. 2014;128(1-2):30-6. doi: 10.1159/000366063.
- [76] Ludwig U, Keller F. Prophylaxis of contrast-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2014;2014:308316. doi: 10.1155/2014/308316.
- [77] Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:236930. doi: 10.1155/2014/236930.
- [78] Susantitaphong P, Eiam-Ong S. Nonpharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:463608. doi: 10.1155/2014/463608.
- [79] Briguori C, Donnarumma E, Quintavalle C, Fiore D, Condorelli G. Contrast-induced acute kidney injury: potential new strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):145-53. doi: 10.1097/MNH.000000000000106.
- [80] Sadat U, Usman A, Boyle JR, Hayes PD, Solomon RJ. Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med*. 2015;5(3):219-28. doi: 10.1159/000430770.
- [81] Berl T, Robertson GL. Pathophysiology of water metabolism. En: Brenner BM. *The kidney*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 866-924.
- [82] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1416-20.
- [83] Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ. 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.

-
- [84] Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky PM. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1325-32. doi: 10.1001/archinte.168.12.1325.
- [85] Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem.* 1996;271(42):25859-63.
- [86] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(19):2328-34.
- [87] Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49: 1283-1288.
- [88] Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007;115: 1211-1217.
- [89] Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, Abbott JD, Kereiakes DJ, Jeremias A, Kim M, Dauerman HL; BOSS Trial Investigators. 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(9):1519-24. doi: 10.2215/CJN.05370514.
- [90] Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, Urm SH, Kim DS, Kim DK, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, Lee SW. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis –. *Circ J.* 2012;76(9):2255-65.
- [91] Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, Ghodrati-pour Z, Sarrafan-Chaharsoughi Z, Dehghan AM, Lotfaliani MR, Rezaeisadrabadi M, Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Zerriouh M, Weymann A, Sabashnikov A, Popov AF. Current status of sodium bicarbonate in coronary angiography: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiol Res Pract.* 2015;2015:690308. doi: 10.1155/2015/690308.

-
- [92] Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 17;5(3):e006989. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006989.
- [93] 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(3):e60009. doi: 10.1371/journal.pone.0060009.
- [94] 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 Sci*. 2014;6:618-624.
- [95] Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barret BJ. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J*. 2014; 65(2):96-105.
- [96] Allison NL, Dubb JW, Ziemniack JA, Alexander F, Stote RM. The effect of fenoldopam, a dopaminergic agonist, on renal hemodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41(3):282–288.
- [97] Naeem M, McEnteggart GE, Murphy TP, Prince E, Ahn S, Soares G. Fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN)-do we need more trials? A meta-analysis. *Clin Imaging*. 2015;39(5):759-64. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.02.003.
- [98] Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(3):360-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.332.
- [99] Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). *Clin Pharmacokinet*. 1991;20(1):66-80.
- [100] Beyazal H, Caliskan Z, Utaç C. Comparison of effects of isotonic sodium chloride with diltiazem in prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail*. 2014;36(3):351-5. doi: 10.3109/0886022X.2013.866016.
- [101] Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):674-80.

-
- [102] Morikawa S, Sono T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Morita Y, Numaguchi Y, Okumura K, Murohara T. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1040–1046.
- [103] Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj R. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol.* 1996;53(3):233-236.
- [104] Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg.* 1998;64(5):432-436.
- [105] Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB. 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(2):260-263.
- [106] Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):403-11.
- [107] Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of Misoprostol on Contrast-Induced Renal Dysfunction. *Am J Ther.* 1995;2(11):837-842.
- [108] Spargias K, Adreanides E, Giamouzis G, Karagiannis S, Gouziouta A, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. Results of a randomized pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:589–595.
- [109] Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, Gkouziouta A, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Cokkinos DV. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2009;120:1793–1799.
- [110] Cotgreave I, Moldéus P, Schuppe I. The metabolism of N-acetylcysteine by human endothelial cells. *Biochem Pharmacol.* 1991;42(1):13-6.

-
- [111] Briguori C, Quintavalle C, De Micco F, Condorelli G. Nephrotoxicity of contrast media and protective effects of acetylcysteine. *Arch Toxicol.* 2011;85(3):165-73. doi: 10.1007/s00204-010-0626-5.
- [112] ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011;124(11):1250-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038943. .
- [113] 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(1):e55124. doi: 10.1371/journal.pone.0055124.
- [114] Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, Yao MS, Li YW, Hsiang CY, Bai CH, Hsu YH, Lin YF, Tam KW. The effectiveness of N-Acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1309-18. doi: 10.1007/s11255-012-0363-1.
- [115] Zhou L, Chen H. Prevention of contrast-induced nephropathy with ascorbic acid. *Intern Med.* 2012;51(6):531-5.
- [116] Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2004;110(18):2837-42.
- [117] Ladage D, Brixius K, Hoyer H, Steingen C, Wesseling A, Malan D, Bloch W, Schwinger RH. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(8):720-4.
- [118] Oelze M, Daiber A, Brandes RP, Hortmann M, Wenzel P, Hink U, Schulz E, Mollnau H, von Sandersleben A, Kleschyov AL, Mülsch A, Li H, Förstermann U, Münzel T. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension.* 2006;48(4):677-84.
- [119] Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M, Uzum A, Ersoy R, Sozmen EY. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):853-9.

-
- [120] Günebakmaz O, Kaya MG, Koc F, Akpek M, Kasapkara A, Inanc MT, Yarlioglu M, Calapkorur B, Karadag Z, Oguzhan A. Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans? *Clin Cardiol.* 2012;35(4):250-4. doi: 10.1002/clc.21013.
- [121] Akgüllü Ç, Hekim T, Eryılmaz U, Boyacıoğlu M, Güngör H, Meteöglü İ, Karul A, Onbaşılı OA. The usefulness of carvedilol and nebivolol in preventing contrast nephropathy in rats. *Ren Fail.* 2015;37(3):511-7. doi: 10.3109/0886022X.2015.1006087.
- [122] Akgüllü Ç, Eryılmaz U, Güngör H, Huyut A, Zencir C, Hekim T. A clinical study about contrast nephropathy: risk factors and the role of beta blockers. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(3):232-40. doi: 10.5152/akd.2014.5304.
- [123] Altunoren O, Balli M, Eren N, Tasolar H, Arpacı A, Caglayan CE, Yavuz YC, Gungor O. Is Nebivolol Really Effective in Preventing Contrast Induced Nephropathy? *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(5):533-41. doi: 10.1159/000368529.
- [124] Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P, Piyayotai D. New strategy of α - and γ -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):337-44. doi: 10.1093/ndt/gfs525.
- [125] Ludwig U, Riedel MK, Backes M, Imhof A, Muche R, Keller F. MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonate) for prevention of contrast medium-induced nephrotoxicity - controlled trial. *Clin Nephrol.* 2011 Apr;75(4):302-8.
- [126] Saitoh T, Satoh H, Nobuhara M, Machii M, Tanaka T, Ohtani H, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H. Intravenous glutathione prevents renal oxidative stress after coronary angiography more effectively than oral N-acetylcysteine. *Heart Vessels.* 2011;26(5):465-72. doi: 10.1007/s00380-010-0078-0.
- [127] Ari E, Kedrah AE, Alahdab Y, Bulut G, Eren Z, Baytekin O, Odabasi D. Antioxidant and renoprotective effects of paricalcitol on experimental contrast-induced nephropathy model. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):1038-43. doi: 10.1259/bjr/16327485.
- [128] Yang D, Yang D, Jia R, Tan J. Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney injury. *J Nephrol.* 2013;26(5):877-85. doi: 10.5301/jn.5000259.
- [129] 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.046.

- [130] Thompson K, Razi R, Lee MS, Shen A, Stone GW, Hiremath S, Mehran R, Brar SS. Statin use prior to angiography for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of 19 randomised trials. *EuroIntervention.* 2015;11(1). pii: 20140626-01. doi: 10.4244/EIJY15M05_03. Epub ahead of print.
- [131] Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of High-Dose Statin Pretreatment on the Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Grading the Evidence Through a Cumulative Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015. doi: 10.1002/clc.22471. Epub ahead of print.
- [132] Liss P, Nygren A, Ulfendahl HR, Erikson U. Effect of furosemide or mannitol before injection of a non-ionic contrast medium on intrarenal oxygen tension. *Adv Exp Med Biol.* 1999;471:353-9.
- [133] Sharples EJ, Patel N, Brown P, Stewart K, Mota-Philipe H, Sheaff M, Kieswich J, Allen D, Harwood S, Raftery M, Thiemermann C, Yaqoob MM. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2115-24.
- [134] Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S, et al. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:321–328
- [135] Shema-Didi L, Kristal B, Eizenberg S, Marzuq N, Sussan M, Feldman-Idov Y, Ofir P, Atar S. Prevention of contrast-induced nephropathy with single bolus erythropoietin in patients with diabetic kidneydisease - A randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton).* 2015. doi: 10.1111/nep.12609. Epub ahead of print.
- [136] Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, Immè S, Sgroi C, Tamburino C, Ohno Y, Attizzani GF, Patanè M, Sicuso R, Pilato G, Di Landro A, MD, Denise Todaro, MD, Emanuela Di Simone, MD, Andrea Picci, MD, Giuliana Giannetto, MD, Giuliano Costa, MD, Wanda Deste, MD, Daniela Giannazzo, MD, Carmelo Grasso, MD,* Davide Capodanno, MD, PHD, Corrado Tamburino. Acute kidney injury with the RenalGuard System in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the PROTECT-TAVI trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:1595–1604.

-
- [137] Slagsvold KH, Moreira JB, Rognmo O, Høydal M, Bye A, Wisløff U, Wahba A. Remote ischemic preconditioning preserves mitochondrial function and activates pro-survival protein kinase Akt in the left ventricle during cardiac surgery: a randomized trial. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):409-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.206.
- [138] Gassanov N, Nia AM, Caglayan E, Er F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J Am Soc Nephro.* 2014;25(2):216-24. doi: 10.1681/ASN.2013070708.
- [139] Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, Ritskes-Hoitinga M, Hooijmans CR, Warlé M. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e32296. doi: 10.1371/journal.pone.0032296.
- [140] Menting TP, Sterenborg TB, de Waal Y, Donders R, Wever KE, Lemson MS, van der Vliet JA, Wetzels JF, SchultzeKool LJ, Warlé MC. Remote Ischemic Preconditioning To Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(4):527-32. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.002.
- [141] Sekiguchi H, Ajiro Y, Uchida Y, Ishida I, Otsuki H, Hattori H, Arashi H, Kobayashi Y, Jujo K, Yamaguchi J, Ii M, Iwade K, Tanaka N, Shimamoto K, Tsurumi Y, Kawana M, Hagiwara N; Yokohama Medical Center Clinical Research Group. Oxygen pre-conditioning prevents contrast-induced nephropathy (OPTion CIN Study). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(2):162-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.012.
- [142] Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med.* 2001;111(9):692-8.
- [143] Cho A, Lee JE, Yoon JY, Jang HR, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY. Effect of an electronic alert on risk of contrast-induced acute kidney injury in hospitalized patients undergoing computed tomography. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(1):74-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.331.
- [144] Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.

-
- [145] Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Salvado V, Iglesias-Álvarez D, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, Ocaranza-Sánchez R, Peña-Gil C, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol*. 2015. pii: S0914-5087(15)00157-4. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.007. Epub ahead of print.
- [146] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1780-5.
- [147] Liu Y, Tan N, Zhou YL, He PC, Luo JF, Chen JY. The contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):221-9. doi: 10.1007/s11255-011-9910-4.
- [148] Patel K, King CA, Jovin IS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12(2):90-3. doi: 10.1016/j.carrev.2010.01.002.
- [149] Umrudin Z, Moe K, Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. *J Nephrol*. 2012;25(5):776-81. doi: 10.5301/jn.5000059.
- [150] Baine KR, Rahim S, Etherington K, Rokoss ML, Natarajan MK, Velianou JL, Brons S, Mehta SR; CAPTAIN Investigators. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J*. 2015;170(1):110-6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.019.
- [151] Wu Z, Zhang H, Jin W, Liu Y, Lu L, Chen Q, Zhang R. 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(6):e0129747. doi: 10.1371/journal.pone.0129747. eCollection 2015.

-
- [152] Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;568738. doi: 10.1155/2014/568738.
- [153] McCullough PA, · Shaw AD, · Haase M, · Bouchard J, · Waikar SS, · Siew ED, · Murray PT, · Mehta RL, · Ronco C. Diagnosis of Acute Kidney Injury Using Functional and Injury Biomarkers: Workgroup Statements from the Tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. En: McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds). *ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes*. Basel: Karger; 2013. p. 13-29. doi:10.1159/000349963.
- [154] Lacquaniti A, Buemi F, Lupica R, Giardina C, Muré G, Arena A, Visalli C, Valdari S, Aloisi C, Buemi M. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin help depict early contrast material-induced nephropathy?. *Radiology*. 2013;267:86-93
- [155] Kwon O, Molitoris BA, Pescovitz M, Kelly KJ. Urinary actin, interleukin-6, and interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1074-1087
- [156] Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devajaran P, Davis CL, Edelstein CL. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC Nephrol*. 2013;14:17
- [157] Tajiri K, Maruyama H, Sato A, Shimojo N, Saito T, Endo M, Aihara H, Kawano S, Watanabe S, Sakai S, Aonuma K. Prediction of chronic renal insufficiency after coronary angiography by an early increase in oxidative stress and decrease in glomerular filtration rate. *Circ J*. 2011;75(2):437-442
- [158] Bustos M, Beraza N, Lasarte JJ, Baixeras E, Alzuguren P, Bordet T, Prieto J. Protection against liver damage by cardiotrophin-1: A hepatocyte survival factor up-regulated in the regenerating liver in rats. *Gastroenterology*. 2003;125:192-201
- [159] Quiros Y, Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Morales AI, Lopez-Novoa JM. Cardiotrophin-1 administration prevents the renal toxicity of iodine contrast media in rats. *Toxicol Sci*. 2013;132:493-501
- [160] Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990;268:287-294

-
- [161] Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relation-ships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:1–6.
- [162] Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63(5):1944-7.
- [163] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, Froissart M, Kusek JW, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75(6):652-60. doi:10.1038/ki.2008.638.
- [164] Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(4):389-95.
- [165] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994;40(10):1921-6.
- [166] Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005;9(2):R139-43.
- [167] Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1855-1862
- [168] Koyner JL, Garg AX, Shlipak MG, Patel UD, Sint K, Hong K, Devarajan P, Edelstein CL, Zappitelli M, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI (TRIBE AKI) Consortium. Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):730-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.006.
- [169] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-60.
- [170] Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, Coresh J. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):653-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.042.

-
- [171] Negrusz-Kawecka M, Poręba R, Hulok A, Sciborski K, Marczak J, Bańkowski T. Evaluation of the significance of cystatin C levels in patients suffering from coronary artery disease. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(4):551-8.
- [172] Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, Balko JA, Gupta S, Mammen PP, Drazner MH, Markham DW. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):98-104. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807271.
- [173] Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med.* 2005;118(12):1416.
- [174] Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis H, Riesen W, Wüthrich RP. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol.* 2004;61(2):98-102.
- [175] Takeuchi T, Isobe S, Sato K, Kato MI, Kasai NN, Ohyama H, Yoshikawa D, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Cystatin C: a possible sensitive marker for detecting potential kidney injury after computed tomography coronary angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(2):240-5. doi: 10.1097/RCT.0b013e31820a9465.
- [176] Ando H, Isobe S, Amano T, Yamada T, Ohtsubo H, Yuba M, Ishii H, Murohara T. Predictors of worsening renal function after computed tomography coronary angiography: assessed by cystatin C. *J Cardiovasc Comput Tomog.* 2012;6(1):31-6. doi: 10.1016/j.jcct.2011.10.017.
- [177] Wacker-Gußmann A, Bühren K, Schultheiss C, Braun SL, Page S, Saugel B, Schmid S, Mair S, Schoemig A, Schmid RM, Huber W. Prediction of contrast-induced nephropathy in patients with serum creatinine levels in the upper normal range by cystatin C: a prospective study in 374 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):452-8. doi: 10.2214/AJR.13.10688.
- [178] Purde MT, Nock S, Risch L, Medina Escobar P, Grebhardt C, Nydegger UE, Stanga Z, Risch M. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. *Transl Res.* 2015; S1931-5244(15): 00392-8. doi: 10.1016/j.trsl.2015.11.001. [Epub ahead of print]

-
- [179] Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Castaldo D, ribichiniDe Micco F, Ricciardeli B, Colombo A. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121:2117-2122.
- [180] Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, Doucet S, Katholi RE, Staniloae CS, Sharma SK, Labinaz M, Gelormini JL, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1162-9. doi: 10.2215/CJN.00550109.
- [181] Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005;51(2):321-7.
- [182] Yin L, Li G, Liu T, Yuan R, Zheng X, Xu G, Xu Y, Che J, Liu X, Ma X, Li F, Liu E, Chen X, Wu L, Fan Z, Ruan Y, He M, Li Y. Probucol for the prevention of cystatin C-based contrast-induced acute kidney injury following primary or urgent angioplasty: a randomized, controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):426-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.017.
- [183] Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Ricciardelli B, Donnarumma E, Bianco A, Zabatta MA, Troncone G, Colombo A, Briguori C, Condorelli G. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2012;126(25):3008-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103317.
- [184] Ribichini F, Pesarini G, Gambaro G. Letter by Ribichini et al Regarding Article, "Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury". *Circulation*. 2011;123:e225 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.975672
- [185] Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on Cystatin C: Incorporation Into Clinical Practice. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(3): 595–603.
- [186] Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases--review. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(6):623-9. doi: 10.1159/000368474.
- [187] Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10(5):1033-43.

-
- [188] Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1996;27(10):1734-8.
- [189] Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S, Magnusson NE. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(4):339-45. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.017.
- [190] Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2015. Epub ahead of print.
- [191] Martí J, Fuster J, Solà AM, Hotter G, Molina R, Pelegrina A, Ferrer J, Deulofeu R, Fondevila C, García-Valdecasas JC. Prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 2013;37(5):1103-9. doi: 10.1007/s00268-013-1930-z.
- [192] Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury—where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):762–764. doi: 10.1093/ndt/gfr006.
- [193] Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):547-58. doi: 10.1681/ASN.2007040469.
- [194] Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):407-13.
- [195] Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3):307–315. doi: 10.1159/000078452.
- [196] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.

-
- [197] Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Edelstein CL, Devarajan P. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1639–1645. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x.
- [198] Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, Bossert F, Ikizler TA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1823–1832.
- [199] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, Nuti R, Ronco C. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):104-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.043.
- [200] Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(4):419-28. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x.
- [201] Akrawinthawong K, Ricci J, Cannon L, Dixon S, Kupfer K, Stivers D, Alexander P, David S, McCullough PA. Subclinical and clinical contrast-induced acute kidney injury: data from a novel blood marker for determining the risk of developing contrast-induced nephropathy (ENCINO), a prospective study. *Ren Fail.* 2015;37(2):187-91. doi: 10.3109/0886022X.2014.991994.
- [202] Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, Budde K, Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(4):663-72. doi: 10.1111/apha.12054.
- [203] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):287-92.
- [204] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, Lawnicki S, Szmitkowski M, Dobrzycki S. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(6):408–415. doi: 10.1159/000109102

-
- [205] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752-61. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051.
- [206] Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *BMC Nephrol*. 2013;14:270.
- [207] Scapini P, Lapinet- Vera JA, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev*. 2000;177: 195-203.
- [208] Gerritsma JSJ, Hiemstra PS, Gerritsen AF, Prodjosudjadi W, Verweij CL, Van Es LA, Daha MR. Regulation and production of IL-8 by human proximal tubular epithelial cells in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1996;103:289–294.
- [209] Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J Exp Med*. 1988;167(5):1547-59.
- [210] Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int*. 2003;63:401-415.
- [211] Wada T, Yokoyama H, Tomogusi N, Hisada Y, Ohta S, Naito T, Kobayashi K, Mukaida N, Matsushima K. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int*. 1994;46:455-460.
- [212] Jacobson SH, Hylander B, Wretling B, Brauner A. Interleukine-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function. *Nephron*. 1994;67:172-179.
- [213] Sheu JN, Chen SM, Meng MS, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis*. 2009;28(10):885-890.
- [214] Liangos O, Kolyada A, Tighiouart H, Perianayagam MC, Wald R, Jaber BL. Interleukin-8 and acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: A prospective cohort study. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c148-54.

-
- [215] Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, Faubel S. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care*. 2009;13(4):R104. doi: 10.1186/cc7940.
- [216] Liu D, Huang P, Li X, Ge M, Luo G, Hei Z. Using inflammatory and oxidative biomarkers in urine to predict early acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Biomarkers*. 2014;19(5):424-9. doi: 10.3109/1354750X.2014.924997.
- [217] Andreucci M, Lucisano G, Faga T, Bertucci B, Tamburrini O, Pisani A, Sabbatini M, Salzano S, Vitale M, Fuiano G, Michael A. Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells. *Toxicol Sci*. 2011;119(2):408-16. doi: 10.1093/toxsci/kfq332.
- [218] Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):254-73. doi: 10.1093/ndt/gfs380.
- [219] Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantadosi CA. Extracellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(12):2466-71.
- [220] Baykara M, Silici S, Özçelik M, Güler O, Erdoğan N, Bilgen M. In vivo nephroprotective efficacy of propolis against contrast-induced nephropathy. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(4):317-21. doi: 10.5152/dir.2015.14075.
- [221] Pisani A, Sabbatini M, Riccio E, Rossano R, Andreucci M, Capasso C, De Luca V, Carginale V, Bizzarri M, Borrelli A, Schiattarella A, Santangelo M, Mancini A. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(3):424-31. doi: 10.1007/s10157-013-0828-2.
- [222] Janssen LJ, Premji M, Netherton S, Catalli A, Cox G, Keshavjee S, Crankshaw DJ. Excitatory and inhibitory actions of isoprostanes in human and canine airway smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):506-11.
- [223] Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, Nyska A, Wachsman JT, Ames BN, Basu S, Brot N, Fitzgerald GA, Floyd RA, George M, Heinecke JW, Hatch GE, Hensley K, Lawson JA, Marnett LJ, Morrow JD, Murray DM, Plastaras J, Roberts LJ 2nd, Rokach J, Shigenaga MK, Sohal

-
- RS, Sun J, Tice RR, Van Thiel DH, Wellner D, Walter PB, Tomer KB, Mason RP, Barrett JC. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl₄ poisoning? *Free Radic Biol Med*. 2005;38(6):698-710.
- [224] Comporti M, Signorini C, Arezzini B, Vecchio D, Monaco B, Gardi C. F₂-isoprostanes are not just markers of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(3):247-56.
- [225] Pastori D, Pignatelli P, Carnevale R, Violi F. Nox-2 up-regulation and platelet activation: Novel insights. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;120:50-5. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.03.010.
- [226] Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: Decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1803-1807.
- [227] López-Yoldi M, Moreno-Aliaga MJ, Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):523-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.009.
- [228] Pennica D, Swanson TA, Shaw KJ, Kuang WJ, Gray CL, Beatty BG, Wood WI. Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*. 1996;8(3):183-9.
- [229] Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J, Varo N. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(1):E52-60.
- [230] Lopez N, Díez J, Fortuño MA. Characterization of the protective effects of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine*. 2005;30:282–292.
- [231] Dolcet X, Soler RM, Gould TW, Egea J, Oppenheim R. W, Comella JX. Cytokines promote motoneuron survival through the Janus kinase-dependent activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Mol Cell Neurosci*. 2001;18:619–631.
- [232] Talwar S, Squire IB, Downie PF, O'Brien RJ, Davies JE, Ng LL. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci*. 2000;99:83–88.

-
- [233] Cottone S, Nardi E, Mulè G, Vadalà A, Lorito MC, Riccobene R, Palermo A, Arsena R, Guarneri M, Cerasola G. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2007;67(4):209-16.
- [234] Gamella-Pozuelo L, Fuentes-Calvo I, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB, López-Novoa JM, García-Ortiz L, Martínez-Salgado C. Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(30):e1218. doi: 10.1097/MD.0000000000001218.
- [235] Konii H, Sato K, Kikuchi S, Okiyama H, Watanabe R, Hasegawa A, Yamamoto K, Itoh F, Hirano T, Watanabe T. Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis. *Hypertension.* 2013;62(5):942-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01653. Epub 2013 Sep 16.
- [236] Lopez-Andres N, Rousseau A, Akhtar R, Calvier L, Iñigo C, Labat C, Zhao X, Cruickshank K, Díez J, Zannad F, Lacolley P, Rossignol P. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension.* 2012;60(2):563-573.
- [237] Garcia-Cenador MB, Lorenzo-Gomez MF, Herrero-Payo JJ, Ruiz J, Perez de Obanos MP, Pascual J, Lopez-Novoa JM, Garcia-Criado FJ. Cardiotrophin-1 administration protects from ischemia-reperfusion renal injury and inflammation. *Transplantation.* 2013;96(12):1034-42. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a74db4.
- [238] Weaver H, Shukla N, Ellinsworth D, Jeremy JY. Oxidative stress and vein graft failure: a focus on NADH oxidase, nitric oxide and eicosanoids. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(2):160-5. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.005.
- [239] Fortuño A, Bidegain J, San José G, Robador PA, Landecho MF, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Insulin resistance determines phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase overactivation in metabolic syndrome patients. *J Hypertens.* 2009;27(7):1420-30. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b1e8f.
- [240] Duan SB, Liu GL, Chen GC, Wang P, Pan P, Xu XQ. Aged rats are susceptible to nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Ren Fail.* 2013;35(1):150-4. doi: 10.3109/0886022X.2012.741650.

-
- [241] Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1512-8. doi: 10.1681/ASN.2012111112.
- [242] Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(6):313-9. doi: 10.1016/j.tips.2013.03.007.
- [243] Violi F, Carnevale R, Pastori D, Pignatelli P. Antioxidant and antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):142-8. doi: 10.1016/j.tcm.2013.09.006.
- [244] Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int*. 2003;63(1):179-85.
- [245] Holterman CE, Thibodeau JF, Kennedy CR. NADPH oxidase 5 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):81-7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000081.
- [246] Khanna AK, Pieper GM. NADPH oxidase subunits (NOX-1, p22phox, Rac-1) and tacrolimus-induced nephrotoxicity in a rat renal transplant model. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):376-385. doi:10.1093/ndt/gfl608.
- [247] Djamali A, Reese S, Hafez O, Vidyasagar A, Jacobson L, Swain W, Kolehmainen C, Huang L, Wilson NA, Torrealba JR. Nox2 is a mediator of chronic CsA nephrotoxicity. *Am J Transplant*. 2012;12(8):1997-2007. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04081.x.
- [248] Elsherbiny NM, Eladl MA, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of arjunolic acid in a cisplatin-induced nephrotoxicity model. *Cytokine*. 2016;77:26-34. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.010.
- [249] Netti GS, Prattichizzo C, Montemurno E, Simone S, Cafiero C, Rascio F, Stallone G, Ranieri E, Grandaliano G, Gesualdo L. Exposure to low- vs iso-osmolar contrast agents reduces NADPH-dependent reactive oxygen species generation in a cellular model of renal injury. *Free Radic Biol Med*. 2014;68:35-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.016.
- [250] Groemping Y, Rittinger K. Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective. *Biochem J*. 2005;386(Pt 3):401-16.

-
- [251] Sorescu D, Weiss D, Lassègue B, Clempus RE, Szöcs K, Sorescu GP, Valppu L, Quinn MT, Lambeth JD, Vega JD, Taylor WR, Griendling KK. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(12):1429-35.
- [252] Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55(1):209-15.
- [253] Fortuño A, Bidegain J, Baltanás A, Moreno MU, Montero L, Landecho MF, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. *J Hypertens*. 2010;28(9):1944-50. doi:10.1097/HJH.0b013e32833c21af.
- [254] Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. *Evid Pediatr*. 2014;10:52.
- [255] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
- [256] Piccoli A, Nescolarde D, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología*. 2002; 22(3):228-238.
- [257] Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal, normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte*. 2015;08:103-8.
- [258] Fernandez-Ruiz V, Kawa M, Berasain C, Iñiguez M, Schmitz V, Martinez-Ansó E, Iñarrairaegui M, Herrero I, Sangro B, DÁvola D, Quiroga J, Qian C, Prieto J. Treatment of murine fulminant hepatitis with genetically engineered endothelial progenitor cells. *J Hepatol*. 2011;55:828-837.
- [259] Kooiman J, Sijpkens YWJ, van Buren M, Groenveld JHM, Ramai SRS, van der Molen AJ, Aarts NJM, van Rooden CJ, Cannegieter SC, Putter H, Rabelik TJ, Huisman MV. Randomised trial of no hydration vs. sodium bicarbonate hydration in patients with chronic kidney disease undergoing acute computed tomography–pulmonary angiography. *J Thromb and Haemost*. 2014; 12(10):1658-1666.
- [260] Meinel FG, De Cecco CN, Schoepf UJ, Katzberg R. Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Biomed Res Int*. 2014;2014:859328. doi:10.1155/2014/859328.

-
- [261] Lakhali K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy JP, Régnier B, Wolff M, Pajot O. Acute kidney injury network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *J Crit Care.* 2011;26:593–599.
- [262] Wi J, Ko JG, Kim JS, Kim BK, Choi D, Ha JW, Hong MK, Jang Y. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2011;97:1753-1757. doi:10.1136/hrt.2010.218677.
- [263] Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Généreux P, Nikolsky E, Brener SJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Clark AE, Fahy M, Xu K, Brodie BR, Stone GW. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1533-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehu063.
- [264] Kowalczyk J, Lenarczyk R, Kowalski O, Podolecki T, Francuz P, Pruszkowska-Skrzep P, Szulik M, Mazurek M, Jedrzejczyk-Patej E, Sredniawa B, Kalarus Z, and for the Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Trial (TRUST CRT) Investigators. Contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiac resynchronization therapy—incidence and prognostic importance. Sub-analysis of data from randomized TRUST CRT trial. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 40(1): 1–8. doi: 10.1007/s10840-014-9887-x
- [265] Watabe H, Sato A, Hoshi T, Takeyasu N, Abe D, Akiyama D, Kakefuda Y, Nishina H, Noguchi Y, Aonuma K. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):57-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.146.
- [266] Subramanian S, Tumlin J, Bapat B. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ.* 2007;10:119-134.
- [267] Persson PB. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;Suppl 1:i1.
- [268] Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney International.* 2006;69:S3–S7. doi: 10.1038/sj.ki.5000366.

-
- [269] Weisbord SD, Mor MK, Kim S, Hartwig KC,1,2 Sonel AF, Palevsky PM, Fine MJ. Factors Associated with the Use of Preventive Care for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Gen Intern Med.* 2009;24(3):289–298. doi: 10.1007/s11606-008-0894-4.
- [270] Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1064–1066.
- [271] European Society of Urogenital Radiology (Sede Web). Germany: Contrast Media Safety Committee; 2012. ESUR guidelines on Contrast Media, version 8.1. Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines/sp/index.php#a>.
- [272] Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest.* 1998;114(6):1570-4.
- [273] Lawlor DK, Moist L, DeRose G, Harris KA, Lovell MB, Kribs SW, Elliot J, Forbes TL. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular surgery patients. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(5):593-7.
- [274] Hoffmann U, Fischereeder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):407-10.
- [275] Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21: 2120–2126 doi:10.1093/ndt/gfl133
- [276] Cho R, Javed N, Traub D, Kodali S, Atem F, Srinivasan V. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interv Cardiol.* 2010;23(5):460-6. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00585.x.
- [277] Kong DG, Hou YF, Ma LL, Yao DK, Wang LX. Comparison of oral and intravenous hydration strategies for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or angioplasty: a randomized clinical trial. *Acta Cardiol.* 2012;67(5):565-9.
- [278] Akyuz S, Karaca M, Kemaloglu Oz T, Altay S, Gungor B, Yaylak B, Yazici S, Ozden K, Karakus G, Cam N. Efficacy of oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or

-
- intervention. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(1-2):95-100. doi: 10.1159/000365090.
- [279] Maioli M, Toso A, Leoncini M, Musilli N, Bellandi F, Rosner MH, McCullough PA, Ronco C. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1387-94. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.025.
- [280] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707.
- [281] Herget-rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin c. *Kidney international.* 2004;66:1115–1122; doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x
- [282] Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, Koerber T, Ince H, Steiner M, Schuff-Werner P, Nienaber CA. 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(6):413-9. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283021ac6.
- [283] Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Pawlak K, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol.* 2008;127(2):290-1.
- [284] Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee KB, Kim H, Lee MH. Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial. *Int J Cardiol.* 2010;138(3):239-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.08.013.
- [285] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009;31(10):910-9. doi: 10.3109/08860220903216113.

-
- [286] Merkle M, Sauter M, Argirov M, Wörnle M. Cystatin C and creatinine as markers for radiocontrast-induced nephropathy in patients treated with N-acetylcysteine. *Ren Fail.* 2010 Jan;32(1):85-90. doi: 10.3109/08860220903491216.
- [287] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoldi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, Golia B, Ricciardelli B, Condorelli G; REMEDIAL II Investigators. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2011;124(11):1260-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030759.
- [288] Droppa M, Desch S, Blase P, Eitel I, Fuernau G, Schuler G, Adams V, Thiele H. Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(11):1037-43. doi: 10.1007/s00392-011-0338-8.
- [289] Li W, Fu X, Wang Y, Li X, Yang Z, Wang X, Geng W, Gu X, Hao G, Jiang Y, Fan W, Wu W, Li S. Beneficial effects of high-dose atorvastatin pretreatment on renal function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Cardiology.* 2012;122(3):195-202. doi: 10.1159/000339472.
- [290] Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J.* 2008;72(9):1499-505.
- [291] Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I. Predictive value of serum cystatin C, β 2-microglobulin, and urinary liver-type fatty acid-binding protein on the development of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Interv Ther.* 2010;25(2):85-90. doi: 10.1007/s12928-010-0014-3.
- [292] Ishibashi Y, Yamauchi M, Musha H, Mikami T, Kawasaki K, Miyake F. Impact of contrast-induced nephropathy and cardiovascular events by serum cystatin C in renal insufficiency patients undergoing cardiac catheterization. *Angiology.* 2010;61(8):724-30. doi: 10.1177/0003319710379108.
- [293] Tanaga K, Tarao K, Nakamura Y, Inoue T, Jo K, Ishikawa T, Miyazaki A. Percutaneous coronary intervention causes increase of serum cystatin C concentration even in the patients with a low risk of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Interv Ther.* 2012;27(3):168-73.

-
- [294] Kim GS, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y. Elevated serum cystatin C level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy and adverse outcomes in patients with peripheral artery disease undergoing endovascular therapy. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1223-30. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.079.
- [295] Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Mertens PR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute renal disease. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(1):11-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283411517.
- [296] Tong J, Li H, Zhang H, Luo Z, Huang Y, Huang J, He F, Fu J. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in the Prediction of Contrast-induced Nephropathy: A Systemic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(3):239-45. doi: 10.1097/FJC.000000000000268.
- [297] Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci.* 2009;54(2):221-4. doi: 10.2478/v10039-009-0036-1.
- [298] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Koc-Zorawska E, Malyszko JS, Kobus G, Dobrzycki S. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed Res Int.* 2015;2015:879509. doi: 10.1155/2015/879509.
- [299] Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2089-95.
- [300] Benzer M, Alpay H, Baykan Ö, Erdem A, Demir IH. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children. *Ren Fail.* 2015 Nov 20:1-8. Epub ahead of print.
- [301] Quintavalle C, Anselmi CV, De Micco F, Roscigno G, Visconti G, Golia B, Focaccio A, Ricciardelli B, Perna E, Papa L, Donnarumma E, Condorelli G, Briguori C. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(9):e002673. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002673.

-
- [302] Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):77-80
- [303] Alharazy SM, Kong N, Saidin R, Gafor AH, Maskon O, Mohd M, Zakaria SZ. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are early biomarkers of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Angiology.* 2014;65(5):436-42. doi: 10.1177/0003319713483918.
- [304] Padhy M, Kaushik S, Girish MP, Mohapatra S, Shah S, Koner BC. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2014;435:48-52. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.016.
- [305] Valette X, Savary B, Nowoczyn M, Daubin C, Pottier V, Terzi N, Seguin A, Fradin S, Charbonneau P, Hanouz JL, du Cheyron D. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):857-65. doi: 10.1007/s00134-013-2826-y.
- [306] Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thorén P, Hansson GK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:136-142.
- [307] te Boekhorst BC, Bovens SM, Rodrigues-Feo J, Sanders HM, van de Kolk CW, de Kroon AI, Cramer MJ, Doevendans PA, ten Hove M, Pasterkamp G, van Echteld CJ. Characterization and in vitro and in vivo testing of CB2-receptor- and NGAL-targeted paramagnetic micelles for molecular MRI of vulnerable atherosclerotic plaque. *Mol Imaging Biol.* 2010;12(6):635-51. doi: 10.1007/s11307-010-0323-z.
- [308] te Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE, van der Kraak PH, van de Kolk KW, Vink A, Moll FL, van Oosterhout MF, de Vries JP, Doevendans PA, Goumans MJ, de Kleijn DP, van Echteld CJ, Pasterkamp G, Sluijter JP. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics. *Cardiovasc Res.* 2011;89(3):680-8. doi: 10.1093/cvr/cvq340.
- [309] Filiopoulos V, Biblaki D, Lazarou D, Chrisis D, Fatourou M, Lafoyianni S, Vlassopoulos D. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early predictive marker of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing computed

-
- tomography. *Clin Kidney J.* 2013;6(6):578-83. doi: 10.1093/ckj/sft109.
- [310] Preda L, Agazzi A, Raimondi S, Lanfranchi CF, Passerini R, Calvetta A, Martinelli G, Bellomi M. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol.* 2011;21(1):63-9. doi: 10.1007/s00330-010-1908-2.
- [311] Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, Jiaqi Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176-81. doi: 10.1159/000117814.
- [312] Liebetau C, Gaede L, Doerr O, Blumenstein J, Rixe J, Teichert O, Willmer M, Weber M, Rolf A, Möllmann H, Hamm C, Nef H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74(2):81-8. doi: 10.3109/00365513.2013.860615.
- [313] Eisenhart E, Benson S, Lacombe P, Himmelfarb J, Zimmerman R, Schimelman B, Parker MG. Safety of low volume iodinated contrast administration for arteriovenous fistula intervention in chronic kidney disease stage 4 or 5 utilizing a bicarbonate prophylaxis strategy. *Semin Dial.* 2010;23(6):638-42. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00800.x.
- [314] Rajbala, Sane AS, Upadhyay AR, Mishra VV, Trivedi HL. Iodinated contrast media induced oxidative stress status in patients undergoing urography. *Panminerva Med.* 2000;42(2):119-122.
- [315] Lee HC, Yen HW, Sheu SH. Effects of different contrast media on glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in the heart and kidneys of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(7):530-535
- [316] Cetin M, Devrim E, Serin Kiliçoglu S, Ergüder IB, Namuslu M, Cetin R, Durak I. Ionic high-osmolar contrast medium causes oxidant stress in kidney tissue: partial protective role of ascorbic acid. *Ren Fail.* 2008;30(5):567-72. doi: 10.1080/08860220802064739.
- [317] Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, Perlewitz A, Nikitina T, Cantow K, Seeliger E, Persson PB, Patzak A, Liu R, Sendeski MM. Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(8):F864-72. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2013.

-
- [318] Kongkham S, Sriwong S, Tasanarong A. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nefrologia*. 2013;33(1):116-123
- [319] Duan SB, Yang SK, Zhou QY, Pan P, Zhang H, Liu F, Xu XQ. Mitochondria-targeted peptides prevent on contrast-induced acute kidney injury in the rats with hypercholesterolemia. *Ren Fail*. 2013;35(8):1124-9. doi: 10.3109/0886022X.2013.815107.
- [320] Tasanarong A, Kongkham S, Itharat A. Antioxidant effect of *Phyllanthus emblica* extract prevents contrast-induced acute kidney injury. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:138. doi: 10.1186/1472-6882-14-138.
- [321] Akgüllü Ç, Saruhan T, Eryilmaz U, Boyacıoğlu M, Onbaşılı OA, Meteöglu I, Kum C. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail*. 2014;36(4):575-80. doi: 10.3109/0886022X.2014.880324.
- [322] Baykara M, Silici S, Özçelik M, Güler O, Erdoğan N, Bilgen M. In vivo nephroprotective efficacy of propolis against contrast-induced nephropathy. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(4):317-21. doi: 10.5152/dir.2015.14075.
- [323] Palli E, Makris D, Papanikolaou J, Garoufalis G, Zakyntinos E. Contrast-Induced Nephropathy in Aged Critically Ill Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:756469. doi: 10.1155/2014/756469.
- [324] Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J, Morrow JD, Stein MC, Golik A. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int*. 2003;64(6):2182-7.
- [325] Boucek P, Havrdova T, Oliyarnyk O, Skibova J, Pecenkova V, Pucelikova T, Sarkady D. 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(3):303-8. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.015.
- [326] Yang SK, Duan SB, Pan P, Xu XQ, Liu N, Xu J. Preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced acute kidney injury in hypercholesterolemic rats. *Exp Ther Med*. 2015;9(2):384-388.
- [327] Ahmad A, Mondello S, Di Paola R, Mazzon E, Esposito E, Catania MA, Italiano D, Mondello P, Aloisi C, Cuzzocrea S. Protective effect of apocynin, a NADPH-oxidase inhibitor, against contrast-induced nephropathy in the diabetic rats: a comparison with n-acetylcysteine.

- [328] Ishikawa M, Saito Y, Miyamoto Y, Harada M, Kuwahara K, Ogawa E, Nakagawa O, Hamanaka I, Kajiyama N, Takahashi N, Masuda I, Hashimoto T, Sakai O, Hosoya T, Nakao K. A heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J Hypertens.* 1999;17(6):807-16.
- [329] López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, Calvier L, Iñigo C, Labat C, Zhao X, Cruickshank K, Díez J, Zannad F, Lacolley P, Rossignol P. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension.* 2012;60(2):563-73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194407.
- [330] Jin H, Yang R, Keller GA, Ryan A, Ko A, Finkle D, Swanson TA, Li W, Pennica D, Wood WI, Paoni NF. In vivo effects of cardiotrophin-1. *Cytokine.* 1996;8:920–926.
- [331] Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A, Hermida M, Fernández X, Ortiz M, Barriales-Villa R, Castro-Beiras A, Díez J. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011;32(2):177-183.
- [332] Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(11):679-688.
- [333] Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1985;27(2):465-468.
- [334] 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;378:123-135.
- [335] Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J.* 2002;143(5):894-903.
- [336] Zhang YD, Wang J, Zhang J, Wang X, Jiang X. Effect of iodinated contrast media on renal function evaluated with dynamic three-dimensional MR renography. *Radiology.* 2014;270(2):409-15. doi: 10.1148/radiol.13122495.

-
- [337] Zhang Y, Wang J, Yang X, Wang X, Zhang J, Fang J, Jiang X. The serial effect of iodinated contrast media on renal hemodynamics and oxygenation as evaluated by ASL and BOLD MRI. *Contrast Media Mol Imaging*. 2012;7(4):418-25. doi: 10.1002/cmml.1468.
- [338] Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney International*. 2006;69:S30–S38. doi:10.1038/sj.ki.5000372
- [339] Lauver DA, Carey EG, Bergin IL, Lucchesi BR, Gurm HS. Sildenafil citrate for prophylaxis of nephropathy in an animal model of contrast-induced acute kidney injury. *PLoS One*. 2014;9(11):e113598. doi: 10.1371/journal.pone.0113598.
- [340] Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G, Abaterusso C, Yabarek T, Brunelleschi S, Rizzotti P, Lupo A, Vassanelli C. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med*. 2010;123(8):755-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.026.

ANEXOS



Anexo I

Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Estudio NIC 2117

Nefropatía inducida por contraste intravenoso: Eficacia comparativa en la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación intravenosa (iv) y oral; detección de marcadores precoces y profundización en el mecanismo patogénico mediante modelo *in vitro*.

Versión 8: según modificación del 20 de enero de 2011

1. Hoja de información para el posible participante.

Se le propone participar en un estudio de investigación clínica que puede tener o no beneficio individual directo para usted. Esta investigación se realizará en la Clínica Universitaria de Navarra.

Antes de que acepte participar, es importante que lea y entienda la explicación siguiente sobre el estudio y sus procedimientos y que haga preguntas si desea información complementaria.

Esta información describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos que el estudio le puede ocasionar. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si usted decidiera participar en el estudio, podría retirarse del mismo en cualquier momento.

1. Descripción objeto del estudio

Se pretende estudiar las posibles alteraciones que el contraste intravenoso utilizado para el TAC o arteriografía que le van a realizar puede causar sobre su riñón. Se solicita su participación para verificar si el contraste intravenoso (iv) del TAC o arteriografía determina daño renal y si éste sería evitable con medidas de protección.

Para ello antes y después de administrarle el contraste se le extraerán muestras de sangre y orina para estudios adicionales y complementarios al que las guías clínicas actuales proponen (medir creatinina en sangre pre- y post- contraste iv). La orina la recogerá en dos períodos de 12 h (antes y después del contraste iv).

Si se le propone participar en el estudio es porque se ha confirmado con antelación que puede recibir el contraste iv, y porque además con independencia del estudio, se le iba a administrar para el TAC o arteriografía que tenía programado.

Antes de la exploración con TAC o arteriografía se le asignará al azar a uno de los siguientes grupos de tratamiento propuestos (hidratación oral previa al contraste, hidratación intravenosa o ninguna de ellas). Esto permitirá estudiar el posible daño renal del contraste iv y la eficacia de esos tipos de hidratación. Hay que señalar que ser asignado al grupo sin hidratación, sería lo mismo que si no hubiera entrado en el estudio, puesto que no existen protocolos de hidratación establecidos previos al contraste iv en el hospital. Únicamente se le recomienda que aumente la ingesta de líquidos en las 6 h anteriores a la prueba.

Tanto para extracción de las muestras de sangre como la hidratación iv (si le correspondiese) requieren punción en una vena del brazo. Sin embargo la punción se haría en cualquier caso para administrarle el contraste iv. La diferencia será que dicha punción se adelantará a las 8 am del día del TAC o arteriografía dejando una vía (abocath) del calibre requerido para el contraste. De este modo, a través de la vía se realizarán las extracciones, la hidratación iv (si procede) y el paso del contraste.

Para analizar su composición corporal y ver si está bien hidratado para la prueba, se le medirá mediante un aparato y la colocación de dos pegatinas con sus electrodos (una en el pie y otra en la mano) la composición corporal antes y después de la hidratación oral o intravenosa que se le administre.

2. Riesgos

Este procedimiento no presenta para usted ningún riesgo adicional al que puede suponer el propio contraste iv (del que ya le han informado al explicarle los riesgos del TAC o arteriografía y solicitar su consentimiento informado para esta prueba).

3. Beneficios asociados al Estudio.

Todos los pacientes que van a ser sometidos a una exploración de TAC o arteriografía podrán beneficiarse de las conclusiones a las que se llegue cuando finalice este estudio como puede ser la conveniencia de recibir un tipo específico de hidratación.

4. Características del medicamento

El Sueroral que se utilizará en el estudio es el empleado de forma habitual en procesos de deshidratación. Únicamente está contraindicado en diabéticos.

Respecto al suero de Bicarbonato, se utiliza también para hidratar e incluso ha parecido eficaz en estudios previos en la prevención del daño renal por contraste iv.

El contraste que recibirá es el utilizado para esa prueba y en las dosis habituales.

5. Características del estudio

El estudio se realizará en 132 pacientes (mayores de 18 años) que como a usted les van a realizar un TAC o arteriografía con contraste iv.

Un médico del equipo le explicará personalmente el plan (descrito en esta hoja) y le solicitará el consentimiento informado. La visita del médico permitirá asegurarse de que su estado de salud es compatible con la entrada en el mismo, que cumple los criterios de inclusión y no tiene ninguno de los exclusión.

Se registrarán: el peso, la talla, la tensión arterial, el tratamiento que recibe ambulatorio y el previsto en el hospital, así como los antecedentes médicos de interés.

Se le realizarán las 4 o 5 extracciones de sangre (siempre a través de vía y sin nueva punción):

- antes del TAC o arteriografía
- a las 4 h del Tac o arteriografía
- a las 12 h del TAC o arteriografía
- a las 24 h del TAC o arteriografía y si aun permanece ingresado, a las 48 h

El volumen total de sangre extraído para el estudio será aproximadamente de 62 ml, correspondiendo a unos 12 ml por extracción.

La orina la recogerá en dos períodos de 12 h (antes y después del contraste iv). Dispondrá de un bote para cada periodo en su habitación.

6. Incomodidades derivadas del estudio

Quizá la derivada de tener que recoger la orina, si bien, estará en su habitación de la CUN.

7. Alternativas a su participación a este estudio

Si decidiera no participar en este estudio seguiría el trámite de realización de TAC o arteriografía habitual sin ningún tipo de tratamiento previo ni estudios analíticos complementarios al recomendado por las guías (creatinina pre- y post- contraste iv).

8. Pago

No se le compensará económicamente por la participación en este estudio.

9. Revisión de los documentos: Confidencialidad

Su identidad se mantendrá confidencial en todo momento, desde la inclusión hasta la publicación de los resultados. Sólo podrán revisar su historia clínica los miembros del equipo investigador y los monitores del ensayo. No se revelará su identidad en ninguna publicación resultante de este estudio.

10. Derecho a formular preguntas

Si tuviera alguna pregunta acerca de este estudio como participante en él puede ponerse en contacto con Dra. Martín o Dra. García (Servicio de Nefrología).

11. Lesión relacionada con el estudio

La participación en este estudio no supone una lesión adicional a la que usted presentaría por no participar en él.

12. Costes.

La participación en este estudio no supondrá ningún coste adicional para usted.

13. Participación voluntaria

La participación en este estudio es voluntaria y puede retirarse del mismo cuando lo desee, basta que lo comunique a la enfermera encargada de su asistencia.

2. Modelo de consentimiento por escrito

Título del ensayo: Título del estudio: Nefropatía inducida por contraste (NIC) intravenoso (iv): Eficacia comparativa respecto a la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación iv y oral; detección de marcadores más precoces de NIC y profundización en el mecanismo patogénico mediante modelo in vitro.

Yo _____ (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio y la he entendido.

He hablado con _____ (nombre de investigador)

Acepto libremente participar en el estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1.º Cuando quiera.

2.º Sin tener que dar explicaciones.

3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Fecha:

Firma del participante

Firma del investigador

3. Modelo de consentimiento oral ante testigos

Título del ensayo: Título del estudio: Nefropatía inducida por contraste (NIC) intravenoso (iv): Eficacia comparativa respecto a la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación iv y oral; detección de marcadores más precoces de NIC y profundización en el mecanismo patogénico mediante modelo in vitro.

Yo (nombre y apellidos) _____

declaro bajo mi responsabilidad que: (nombre del participante en el ensayo)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio y la he entendido.

He hablado con _____ (nombre de investigador)

Acepto libremente participar en el estudio .

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1.º Cuando quiera.

2.º Sin tener que dar explicaciones.

3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Fecha:

Firma del testigo

Firma del investigador

DNI:

4. Modelo de consentimiento del representante

Título del ensayo: Título del estudio: Nefropatía inducida por contraste (NIC) intravenoso (iv): Eficacia comparativa respecto a la prevención de la aplicación de un protocolo de hidratación iv y oral; detección de marcadores más precoces de NIC y profundización en el mecanismo patogénico mediante modelo in vitro.

Yo, (nombre y apellidos) _____ en calidad de _____
(relación con el participante)
de _____ (nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: _____ (nombre del testigo)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1.º Cuando quiera.
- 2.º Sin tener que dar explicaciones.
- 3.º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a _____ (nombre del participante) _____ toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____ (nombre del participante) _____ participe en este estudio.

Fecha:

Fecha:

Firma del representante

Firma del Investigador

DNI:

Anexo II

Ficha técnica Bicarbonato Sódico 1/6 m.

PROSPECTO BICARBONATO SÓDICO 1/6 M MEIN

Vía intravenosa

COMPOSICIÓN por 100 ml lones mmol/l meq/l

Bicarbonato sódico 1,4 g Bicarbonato 167 167

Agua para inyección c.s. Sodio 167 167

INDICACIONES

Acidosis metabólicas en general. Depleciones de sodio. Diarreas con pérdida de bicarbonato.

Toxicosis del lactante. Cuando se precise alcalinizar la orina.

CONTRAINDICACIONES

Alcalosis metabólicas. Hipernatremias. Hipokaliemias. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión grave.

INCOMPATIBILIDADES, INTERACCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

No se han descrito.

INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO

Su uso indiscriminado puede producir alcalosis severa con tetania hipocalcémica. El tratamiento consistirá en la supresión inmediata de la infusión y administración de sales acidificantes (Cl₂ Ca, ClNH₄, etc.). En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono (91) 562 04 20.

PRECAUCIONES

Control del equilibrio ácido-básico y control del ionograma. No usar la solución si no es transparente y sin precipitados. Asegurarse de la compatibilidad físico-química en caso de añadir medicación al frasco. No adicionar a la solución sales de calcio y de magnesio (Precipitación). Atención a los enfermos hipocalcémicos (Tetania)

POSOLOGÍA

Déficit de Bicarbonato en mmol/l x 1,8 x kg de peso = ml de solución 1/6 M Bicarbonato.

Velocidad de infusión 25-30 gotas/min

PRESENTACIONES

Solución inyectable estéril y apirógena para infusión.

Frascos de 250 y 500 ml

Envases clínicos: 12 x 250 ml

12 x 500 ml

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Aseptizar el tapón de goma antes de perforar con el equipo. No utilizar soluciones ya empezadas. En caso de adicionar medicamentos hacerlo con jeringa y aguja estériles y sin mucha antelación (Infección masiva). No utilizar equipos ya usados y menos con sangre (Hemólisis). La temperatura de la solución a inyectar debe ser la ambiente.

Con receta médica.

Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

Fresenius Kabi España S.A.

Marina 16-18, planta 17, 08005-Barcelona

Anexo III

Ficha técnica OralSuero

ORALSUERO NARANJA

Composición:

Ingredientes:

Cloruro sódico, Cloruro potásico, Citrato sódico, Glucosa, Aroma de naranja, Edulcorante E-950, Colorante E-110 y Agua purificada.

Composición (por litro):

mg / litro

Sodio 1380

Cloro 1349

Potasio 780

Osmolaridad: 212 mosm/l

mosmol / litro

Sodio 60

Cloro 38

Potasio 20

Glucosa 80

Citrato 14

Código Nacional:

236544.5 (Envase de 1 litro)

Actividad:

Es una bebida destinada al aporte de líquidos y sales, con edulcorante.

Desarrollo galénico:

Tras las consultas bibliográficas existentes de productos destinados al aporte de líquidos, Laboratorios Casen-Fleet, S.L.U. ha procedido a formular su producto OralSuero naranja con los siguientes componentes:

- Glucosa monohidrato: su presencia facilita la absorción intestinal del agua y sodio. También permite disminuir el catabolismo proteico, ocasionando un ahorro de las proteínas y evita utilizar grasa como fuente de energía.
- Cloruro sódico: la administración de soluciones hipotónicas de cloruro sódico permiten restablecer las pérdidas de cloruros y de sodio. Además, la administración de sales sódicas permite facilitar la absorción de agua.
- Cloruro potásico: permite restablecer las pérdidas de cloruros y potasio.
- Citrato sódico: permite corregir la posible acidosis producida por la pérdida de líquidos.
- Aroma: capaz de aportar un sabor anaranjado a la solución.

La combinación de todos estos componentes en el producto OralSuero naranja permite obtener unos valores de electrolitos, glucosa, agua y osmolaridad idóneos para la reposición de líquidos. Componentes:

- Cloruro 37,9 mosm/l.
- Citrato 13,9 mosm/l.
- Potasio 20,1 mosm/l.
- Sodio 59,6 mosm/l.
- Glucosa 80,5 mosm/l.
- Osmolaridad: 212,0 mosm/l, garantiza la hipotonicidad del preparado que favorece la óptima absorción intestinal.

Se eligió como presentación una “solución lista para su uso” por ser la mejor garantía para asegurar la uniformidad de la composición, sin existir la necesidad por parte del usuario de una preparación previa del producto.

Bajo esta formulación queda garantizada:

- Una fabricación homogénea y reproducible del producto.
- Un correcto uso y cumplimiento del tratamiento por parte del usuario debido a la optimización del sabor de la especialidad, evitando que el paciente encuentre la necesidad de añadir otros componentes azucarados para facilitar la administración del producto.

Fabricación y envasado del producto:

El producto debidamente formulado sufre un proceso de uperización que permite formularlo sin conservantes. Dicho producto se encuentra acondicionado en un Tetra Brick de 1 litro capaz de conservar su esterilidad hasta la apertura del mismo. Se considera que los controles realizados durante el proceso de fabricación y sobre el producto acabado son suficientes para garantizar su idoneidad.

Estabilidad:

De acuerdo con los estudios de estabilidad desarrollados sobre OralSuero naranja, se considera que el periodo de caducidad del producto, en envase herméticamente cerrado y en condiciones normales es de 18 meses.

Dado que OralSuero naranja es un producto que no está formulado con conservantes, se recomienda guardar el envase en la nevera y consumirlo antes de las 48 horas siguientes a su apertura.

Anexo IV

Artículo publicado

Martin-Moreno P, L, Varo N, Martínez-Ansó E, Martin-Calvo N, Sayón-Orea C, Bilbao J, I, Garcia-Fernandez N, Comparison of Intravenous and Oral Hydration in the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Low-Risk Patients: A Randomized Trial. Nephron 2015;131:51-58