

## Injuria renal aguda asociada a medios de contraste radiológicos yodados: una mirada actualizada

*Acute kidney injury associated with iodinated radiological contrast media: an up-to-date*

Patricio Herrera<sup>1</sup>, Ricardo Wenger<sup>2</sup>, Claudio Aros<sup>3</sup>, Daniel Muñoz<sup>4</sup>, Leopoldo G. Ardiles<sup>3</sup>

### RESUMEN

La injuria renal aguda asociada a medios de contraste radiológicos yodados es una entidad clínica cuya real dimensión aún es discutida. La importancia del tipo de medio de contraste y las condiciones predisponentes son discutidas en una revisión actualizada del tema, poniendo énfasis en los factores fisiopatológicos involucrados y las estrategias preventivas más efectivas. Una adecuada valoración clínica permitirá efectuar exámenes complementarios que pueden resultar cruciales para el manejo de los pacientes y evitar el uso de estrategias preventivas innecesarias y potencialmente dañinas.

**PALABRAS CLAVE:** medios de contraste; compuestos yodados; riesgo; injuria renal aguda

### ABSTRACT

Acute kidney injury associated with iodinated radiological contrast media is a clinical entity whose actual dimension is still under discussion. The importance of the type of contrast medium and the clinical conditions that predispose to this condition are discussed in an updated review of the subject, emphasizing the pathophysiological factors involved and the most effective preventive strategies. An adequate clinical evaluation will allow to carry out, without exaggerated inhibitions, examinations that may be crucial in the treatment of patients and will avoid the use of potentially harmful

unnecessary preventive therapies.

**KEYWORDS:** contrast media; iodine compounds; risk; acute kidney injury

### INTRODUCCIÓN

El deterioro de la función renal luego de la administración intravascular de medio de contraste yodado ha sido descrito desde los años 50, conociéndose como Nefropatía Inducida por Contraste (NIC). Actualmente las normas KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) lo define y clasifica según los criterios generales de la Injuria Renal Aguda (IRA).<sup>(1)</sup> Considerando que los estudios radiológicos contrastados son realizados frecuentemente en individuos con comorbilidades o en una situación funcional general y renal inestable, ha resultado difícil poder determinar una asociación causal definitiva prefiriéndose denominarla “injuria renal aguda asociada a contraste”. Aunque la mayoría de los estudios de valoración de riesgo han sido efectuados en pacientes expuestos al contraste de forma intrarterial (por ejemplo, coronariografía), la vía de administración más frecuente es la intravenosa, con variadas cifras de presentación, alcanzando en promedio valores cercanos al 5%, dependiendo mucho de las condiciones acompañantes y comorbilidades predisponentes. En este marco, sobrestimar el riesgo podría conllevar a perder la oportunidad para realizar estudios con alto valor

1) Médico Internista, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Alumno del Programa de Subespecialización en Nefrología

2) Radiología, Hospital Regional Base de Valdivia, Valdivia, Chile

3) Nefrología, Instituto de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

4) Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

*Correspondencia:*  
Dra. Leopoldo G. Ardiles  
ORCID: 0000-0002-6197-0954  
leopoldoardiles@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno

Recibido: 04-09-2020  
corregido: 12-02-2021  
Aceptación: 07-05-2021

diagnóstico o exponer a los pacientes a pautas de prevención innecesarias o potencialmente dañinas; contrariamente, minimizarlo favorecerá una sobreexposición al riesgo de IRA.<sup>(2)</sup>

La siguiente revisión pretende mostrar las bases fisiopatológicas para entender los mecanismos de daño, aportando elementos de juicio clínico que ayuden en la decisión del tipo de estudio y las estrategias preventivas de nefroprotección a utilizar, especialmente en poblaciones de mayor riesgo.

### Farmacocinética/farmacodinamia de los medios de contraste yodados

Los medios de contraste yodados (MCY) intravasculares de mayor uso clínico corresponden a aquellos que derivan del ácido triyodo benzoico. Históricamente, han sido iónicos y de alta osmolalidad (usualmente 4-5 veces la plasmática), característica que se relaciona directamente con la hidrosolubilidad del agente, determinando la

carga osmótica (**Tabla 1**).<sup>(3)</sup> El uso del lenguaje ha sido confuso, pues ha catalogado de medios de “baja osmolalidad” a aquellos de alrededor de 600 mOsm/kg, probablemente al compararlos con aquellos francamente hiperosmolales (>1500 mOsm/kg) categorizando como “isosmolales” a aquellos que presentan valores semejantes al plasma. Cuando la osmolalidad de un MCY excede la plasmática (300 mOsm/Kg), su llegada al compartimento intravascular produce efectos como incremento en la viscosidad sanguínea, daño endotelial e hipervolemia, fundamentalmente por entrada de agua intersticial al lecho vascular, entre otros. Posterior a la administración del MCY, éstos agentes suelen seguir un comportamiento farmacocinético bicompartimental, con una rápida y elevada concentración plasmática, seguida de una lenta excreción urinaria.<sup>(4)</sup>

Para la mayoría de los exámenes radiográficos, los MCY deben ser administrados en

**Tabla 1.** Clasificación química de los medios de contraste radiológicos yodados y sus osmolalidades y viscosidades

IÓNICOS		NO IÓNICOS	
Monoméricos	Diméricos	Monoméricos	Diméricos
Ioxitalamato (1710 mOsm/kg) viscosidad 8,7 mPa.s a 37°	Ioxaglato (600 mOsm/kg) viscosidad 7,5 mPa.s a 37°	Iopamidol (616 mOsm/kg) viscosidad 5,0 mPa.s a 37°	Iodixanol (290 mOsm/kg) viscosidad 5-11 * mPa.s a 37°
Diatrizoato (1551 mOsm/kg) viscosidad 8,7 mPa.s a 37°		Iohexol (640 mOsm/kg) viscosidad 3,3-10 * mPa.s a 37°	
		Ioversol (630 mOsm/kg) viscosidad 5,8 mPa.s a 37°	
		Iobitridol (695 mOsm/kg) viscosidad 1,4-12 * mPa.s a 37°	

\*: según forma farmacéutica

concentraciones elevadas (usualmente 1.5 mol/L), lo que junto a su baja liposolubilidad favorece una rápida distribución en el intersticio en lugar de entrar a las células. En función de ello, usualmente no atraviesan la barrera hemato-encefálica, pero sí ingresan al fluido cerebro-espinal. Su unión a proteínas plasmáticas es prácticamente nula, no sufren procesos de metabolización y comparten un tiempo de vida media que va entre 80-130 min, dependiente casi totalmente de la excreción urinaria.<sup>(5)</sup>

En las últimas décadas hemos presenciado un rápido incremento en la solicitud de imágenes médicas diagnósticas lo que va de la mano con un creciente uso de medios de contraste. Solo en EE.

UU., casi la mitad de las tomografías computadas y resonancias magnéticas que se realizan anualmente, lo hacen bajo la administración de contraste intravenoso.<sup>(6)</sup>

El objetivo de la administración de medio de contraste consiste en lograr una adecuada diferenciación de los tejidos que permita diagnóstico en la estructura de interés, con la menor exposición a radiación (menor tiempo de examen) y de una manera ajustada a la función renal, cardiovascular y otras condiciones concomitantes del paciente en estudio. Los factores determinantes para obtener un adecuado contraste imagenológico son variados y particulares para cada examen, interaccionando

entre sí (**Figura 1**). El grado de realce del contraste está directamente relacionado con la cantidad de yodo aportado (concentración, volumen, tasa de

inyección), el nivel de energía aportada (voltaje del tubo), así como también de las características del paciente y de la patología a estudiar.

**Figura 1.** Factores determinantes del realce por contraste yodado



A modo de ejemplo, un estudio angiográfico por tomografía computada se utiliza preferentemente para la evaluación de estructuras vasculares arteriales y por tanto el énfasis estará dado en las fases iniciales del tránsito del contraste a través de las estructuras vasculares, antes de que éste alcance los parénquimas viscerales. Se requerirá entonces un volumen de contraste relativamente bajo, con una tasa de inyección alta. Por otro lado, en el caso de la tomografía computada estándar para evaluar órganos sólidos como el hígado o el páncreas esta situación cambia, y el realce dependerá principalmente de la cantidad de medio yodado administrado, por sobre la tasa de administración, necesitando mayores volúmenes y no tanta velocidad de inyección.

### Fisiopatología renal y medios de contraste

En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo renal (FSR) corresponde aproximadamente al 20% del gasto cardiaco, alcanzando en un adulto a 1,0-1,2 litros/min.<sup>(7)</sup> El flujo sanguíneo intra-renal no es uniforme, existiendo una clara diferencia entre corteza y médula en respuesta a las diferentes demandas de oxígeno de estas dos regiones del

riñón. La mayoría del FSR está dirigido hacia la corteza para optimizar los procesos de filtración glomerular y reabsorción tubular y, a diferencia del flujo cortical, el flujo sanguíneo medular es bajo, correspondiente aproximadamente al 10% del FSR total.<sup>(8)</sup> Acorde a estas diferencias de flujo, en condiciones normales la presión parcial de O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) a nivel de la corteza renal es de al menos 50 mm de Hg mientras que a nivel de la médula puede ser tan baja como 20 mm de Hg. El flujo sanguíneo hacia la médula deriva desde las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares; a nivel de la unión corticomedular, estas arteriolas dan origen a las llamadas vasa recta descendentes (VRD), única vía de aporte sanguíneo medular. Las VRD forman gradualmente redes capilares que penetran hacia lo profundo de la médula interna y luego coalescen para formar la vasa recta ascendente (VRA), ambas con un endotelio rodeado de pericitos tipo músculo liso que le dan la capacidad de contractilidad. El intercambio de solutos a contracorriente entre VRD y VRA es necesario para preservar el gradiente osmótico corticomedular y permitir la concentración de la orina, una de las principales funciones de la médula renal.<sup>(9-10)</sup> En la región

medular externa, donde se ubican el segmento S3 del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle, se produce un marcado desbalance entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno derivado de las bajas  $PO_2$  medulares y los altos requerimientos energéticos de los transportadores tubulares necesarios para la reabsorción de solutos. Por ello, las células epiteliales medulares son altamente susceptibles y vulnerables a la injuria isquémica.<sup>(8)</sup>

Los MCY pueden producir injuria renal a través de mecanismos isquémicos asociados a vasoconstricción de vasos preeglomerulares o por injuria tubular aguda tóxica directa. En el glomérulo, el MCY se filtra hacia el espacio de Bowman concentrándose durante su paso por los túbulos, por lo que la exposición tubular apical aumenta dependiendo de la concentración y viscosidad del fluido tubular. Dado que la fracción de filtración glomerular (porcentaje del flujo plasmático total renal que filtra en los glomérulos) es de aproximadamente un 20%, quedará un remanente de MCY disuelto que continuará su paso a través de las arteriolas eferentes y más allá en la red vascular renal.

Una vez que el medio de contraste toma contacto con las VRD éstas sufren fenómenos de vasoconstricción mediados por sus pericitos, acentuando con ello el desbalance entre disponibilidad y consumo de  $O_2$ ; esta alteración es una de las más características de la injuria renal asociada a MCY. Junto a ello, la hipoxia medular contribuye a un círculo vicioso de daño celular, stress oxidativo y mayor vasoconstricción.

Dependiendo de la dosis, propiedades fisicoquímicas del MCY y el estado de hidratación del paciente, puede verse favorecida la congestión tubular generando un alza en la presión intratubular que se opone a la presión hidrostática capilar alterando la presión de ultrafiltración y disminuyendo la velocidad de filtración glomerular (VFG). Este aumento de presión tubular puede también comprimir la VRD, reduciendo el flujo e intensificando la hipoxia renal.

Existe evidencia experimental, derivada de modelos animales, de un daño inducido por MCY en la superficie endotelial, mediada por la liberación de endotelina 1 que agrava aún más la vasoconstricción.<sup>(11)</sup> Por otro lado, también se ha demostrado dañocitotóxico directo *in vitro*, el que se inicia a través del deterioro de

la membrana celular, pérdida de bombas  $Na^+/K^+$  ATPasa y vacuolización citoplasmática, reducción en la expresión de reguladores anti-apoptóticos y aumento de expresión de factores pro-apoptóticos.<sup>(11)</sup>

Dado que el daño hipóxico o la generación de radicales libres de  $O_2$  convergen en daño tubular agudo, identificar el desencadenante inicial puede ser dificultoso y es posible que los factores de riesgo preexistentes determinen la importancia de cada mecanismo fisiopatológico predominante en cada paciente. En el caso de la Diabetes Mellitus, una función anómala del glicocálix y una mayor alteración del flujo sanguíneo derivada de una menor producción de óxido nítrico podrían ser factores relevantes.<sup>(11)</sup>

Publicaciones recientes destacan el rol de la viscosidad del MCY, que depende de la relación de átomos de yodo y las partículas osmóticamente activas. Así, los hiperosmolales tienen una relación 3:2, los hiposmolales 3:1 y los isoosmolales 6:1, alertando respecto de la mayor viscosidad de las nuevas generaciones de MCY.<sup>(12)</sup>

Dado que el MCY no sufre procesos de reabsorción y que el ultrafiltrado del plasma es sometido al efecto de reabsorción de agua que ejerce la osmolaridad del intersticio medular a través de la nefrona, su concentración aumenta en el fluido tubular. Estudios experimentales han mostrado una relación exponencial entre la concentración del MCY a nivel intraluminal tubular y su viscosidad. Las sustancias de mayor viscosidad disminuyen más significativamente el flujo sanguíneo medular que las de mayor osmolalidad.<sup>(12)</sup>

### **Prevención de la injuria renal aguda por medios de contraste**

Las principales mejoras que han tenido los MCY en el último tiempo tienen relación con la optimización del perfil de seguridad, fundamentalmente tras la introducción de aquellos no-iónicos y de baja osmolalidad, agregado al desarrollo de nuevas tecnologías que permiten visualizar diferentes estructuras utilizando menor concentración de estos agentes. Junto a ello, debido a su mayor hidrofilia, basado en el mejor enmascaramiento del centro hidrofóbico de la molécula y la ausencia de carga eléctrica, los MCY no-iónicos tienen un reducido potencial de interacciones, tendiendo al uso de compuestos más inertes y menos tóxicos.

Entre los factores de riesgo para injuria renal relacionados con el paciente, destacan la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente nefropatía diabética (ND), insuficiencia cardíaca (IC), hipovolemia e inestabilidad hemodinámica mientras que para aquellos relacionados al procedimiento podemos mencionar la dosis y tipo de MCY, y el tipo de procedimiento (intrarterial versus intravenoso, diagnóstico versus intervencional).

En pacientes sin factores de riesgo, particularmente sin ERC, la posibilidad de desarrollar injuria renal asociada a medios de contraste se hace despreciable, alcanzando frecuencias de <1%. Sin embargo, en presencia de ERC y Diabetes Mellitus (DM), el riesgo puede llegar a valores tan altos como desde un 10% al 30%.

Del mismo modo, la severidad de la ERC aumentará el riesgo<sup>(2)</sup> aun cuando no está claramente definido el umbral de VFG, bajo el cual este aumenta significativamente. Estudios en pacientes con VFGe 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> muestran incidencias de 4,2% en tanto que en pacientes con creatininemia >3mg/dL (correspondientes a VFGe más bajas) la incidencia es de 31%.

Por otra parte, la proteinuria añade riesgo en pacientes con VFGe disminuida. En pacientes con VFGe <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la incidencia de injuria renal fue casi tres veces superior cuando la proteinuria fue >1g/día.

Si bien para diabéticos con función renal normal la evidencia sugiere que el riesgo no es mayor, en presencia de ERC sí lo aumenta.<sup>(2)</sup> En un estudio en pacientes con creatininemia >1,5mg/dL la incidencia de injuria renal por medios de contraste yodados en diabéticos fue de 33% versus 12% en no diabéticos. Curiosamente, la presencia de hiperglicemia en no diabéticos confiere mayor riesgo, algo no evidenciado en diabéticos propiamente tales.

En lo relativo a los factores propios del MCY, el uso de dosis bajas (<125 mL) es en general más seguro.<sup>(2)</sup> Asimismo, dosis muy bajas (<10 mL), utilizadas en la evaluación de fístulas arteriovenosas, son seguras en ERC avanzada, aun cuando pueden constituir riesgo para pacientes diabéticos con creatininemia >5mg/dL.

Sabido ya que los MCY hiperosmolales son más nefrotóxicos<sup>(2, 13)</sup> actualmente se prefieren

los de baja osmolalidad y los iso-osmolales. Una menor osmolalidad y ausencia de carga se asocian a menos riesgo, con la excepción de iohexol, que siendo de baja osmolalidad induce mayor riesgo que los isosmolares. También cambia el riesgo la vía de administración (intraarterial más riesgoso que intravenoso) y el tipo de procedimiento (intervencionales mayor riesgo que los diagnósticos).<sup>(2)</sup>

Habiéndose descrito diversos factores y/o condiciones que aumentan el riesgo de IRA con relación al uso de MCY se han elaborado diferentes pautas de evaluación que ponderan estos factores y/o condiciones para determinar el riesgo efectivo.<sup>(14-18)</sup>

El estudio de Mehran *et al.* publicado en 2004<sup>(14)</sup> muestra los resultados en 8.357 pacientes, a los que se les realizó una angiografía coronaria percutánea definiendo nefropatía inducida por contraste como “un aumento  $\geq 25\%$  y/o  $\geq 0,5$  mg/dL sobre la creatinina sérica basal en las 48 horas posprocedimiento”. Posteriormente se usó una regresión logística multivariada para identificar los predictores independientes, identificando ocho variables que fueron hipotensión, uso de balón intraaórtico, insuficiencia cardíaca congestiva, ERC, diabetes mellitus, edad 75 años, anemia y volumen de medio de contraste. Cada una de estas variables se ponderó con un número entero y la suma de éstos fue el “score” de riesgo total para cada paciente. La incidencia de nefropatía asociada a contraste para el total de los pacientes fue de 13,1% y esta varió exponencialmente de acuerdo con el “score” de riesgo determinado, lo que fue estadísticamente muy significativo. En los 2.786 pacientes que se analizaron para la validación del modelo se demostró un buen poder de discriminación evidenciándose que un “score” de riesgo mayor se asoció fuertemente con injuria renal (rango 8,4% - 55,9% para el “score” de riesgo más bajo y alto, respectivamente). En años recientes se han publicado diversos estudios que han evaluado la utilidad del “score” de Mehran para predecir el riesgo de nefropatía asociada a contraste, la mayoría de éstos realizados en pacientes sometidos a angiografía coronaria. Estos estudios han permitido validar su utilidad en grupos poblacionales de diversas etnias<sup>(19-23)</sup> como también se ha evidenciado que puede predecir el riesgo de disfunción renal persistente y mala evolución clínica tardía, especialmente

en cuanto a complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.<sup>(19-20, 24)</sup> Adicionalmente, este “score” ha mostrado utilidad en la evaluación del riesgo previo al procedimiento, en la que se excluye la ponderación del volumen de medio de contraste a utilizar.<sup>(25)</sup>

**Medidas de prevención**

Revisado lo anterior, podemos sugerir que:

- En lo posible, debe utilizarse la menor dosis de MCY efectiva, evitando estudios repetidos o espaciándolos, prefiriendo los iso-osmolales (por ejemplo, iodixanol) o de baja osmolalidad no iónicos (iopamidol o ioversol más que iohexol) y evitar los hiperosmolales.
- El riesgo de sobrecarga de volumen extracelular derivada de la administración de un medio de contraste yodado iso-osmolal o de baja osmolalidad en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es muy bajo.
- Siempre es fundamental evitar y corregir la condición de hipovolemia y el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, los que debieran suspenderse 24-48 horas antes.
- En pacientes usuarios de IECAs/ARA-II, la evidencia no apoya su suspensión al momento del procedimiento.
- La metformina es recomendable que sea suspendida antes del procedimiento, no porque aumente la nefrotoxicidad, sino por el riesgo de agravar la acidosis metabólica si se establece la falla renal aguda.
- Para los pacientes en riesgo (**Tabla 2**) que requieran imprescindiblemente un estudio contrastado para su manejo, se recomienda

el uso de solución salina al 0,9% (suero fisiológico) por vía intravenosa, siempre que no haya una contraindicación a la expansión de volumen. Los esquemas propuestos son los siguientes:

- Pacientes ambulatorios: 3mL/kg en la hora previa al estudio y 1-1,5 mL/kg/hora durante 4-6 horas posprocedimiento (6mL/kg en total posprocedimiento).
- Pacientes hospitalizados: 1mL/kg/hora durante las 6-12 horas previas y 6-12 horas posteriores al procedimiento.
- Existen otras medidas en estudio que han sido propuestas para disminuir el riesgo, entre ellas: administración de fluidos guiado por la presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo, uso de bicarbonato, carga oral de solución de cloruro de sodio, uso de acetilcisteína, acondicionamiento isquémico remoto, terapias de reemplazo renal, uso de estatinas, diuréticos o manitol, citrato de sodio, péptido natriurético atrial, ácido ascórbico, trimetazidina y uso de inhibidores de vasoconstricción. Los estudios al respecto muestran mínimos o ningún beneficio, son inconcluyentes o incluso contradictorios.<sup>(26)</sup>
- El uso de terapias de reemplazo renal (hemodiálisis/hemofiltración) en forma preventiva no ha demostrado tener utilidad. La realización de diálisis a continuación de un procedimiento radiológico contrastado efectuado con volúmenes estándar de medios de baja osmolalidad, en pacientes con ERC avanzada para reducir el riesgo de sobrecarga de volumen, tampoco ha mostrado beneficio.<sup>(1, 27)</sup>

**Tabla 2.** Categorización del riesgo para injuria renal aguda asociada a medios de contraste

Bajo riesgo	Alto riesgo
Condición hemodinámica adecuada y estable	Condición hemodinámica inestable
Paciente sin comorbilidades	Pacientes con comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, mieloma múltiple)
Función renal normal	Función renal reducida (velocidad de filtración glomerular estimada): <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;60 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup> con albuminuria o proteinuria</li> <li>• &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, mieloma múltiple)</li> <li>• Cualquier condición con VFG &lt;45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sin importar si tiene comorbilidades o proteinuria</li> </ul>

Es el médico tratante quien debe determinar cuál es el mejor método de imágenes para el diagnóstico apropiado para su paciente, y para ello es esencial que conozca los tipos de medio de contraste, sus riesgos, contraindicaciones y escenarios clínicos comunes en los cuales la tomografía computada contrastada es apropiada.

Adicionalmente, una comunicación clara y directa entre el médico tratante y radiólogo, así como una asesoría farmacéutica fluida, resultarán esenciales para obtener el mejor resultado con el menor costo y riesgo para el paciente.<sup>(28)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2146-55. doi: 10.1056/NEJMra1805256.
- 2) Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The controversy of contrast-induced nephropathy with intravenous contrast: what is the risk? *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):105-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.022.
- 3) Quader MA, Sumpio BE. Radio contrast agents: history and evolution. En: CJB, editor. *Text of Angiology.* New York, NY: Springer; 2000, p. 775-83.
- 4) Thomsen HS, Vestergaard A, Nielsen SL, Fogh-Andersen N, Golman K, Dorph S. Renal clearance of an ionic high-osmolar and a nonionic low-osmolar contrast medium. *Invest Radiol.* 1991;26(6):564-8. doi: 10.1097/00004424-199106000-00011.
- 5) Lawaczek R, Jost G, Pietsch H. Pharmacokinetics of contrast media in humans: model with circulation, distribution, and renal excretion. *Invest Radiol.* 2011;46(9):576-85. doi: 10.1097/RLI.0b013e31821c1140.
- 6) Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: what the radiologist needs to know. *Radiographics.* 2015;35(6):1738-50. doi: 10.1148/rg.2015150033.
- 7) Munger K, Brenner B, Kost CJ. The renal circulations and glomerular ultrafiltration. En: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Brenner BM, Rector FC. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2016, pp. 83-111.
- 8) Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. En: Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2015, pp. 802-17.
- 9) Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury. *Interv Cardiol Clin.* 2014;3(3):363-7. doi: 10.1016/j.iccl.2014.03.007.
- 10) Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(5):R1153-75. doi: 10.1152/ajpregu.00657.2002.
- 11) Föhling M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(3):169-80. doi: 10.1038/nrneph.2016.196.
- 12) Weisbord SD, Palevsky PM. Iodinated contrast media and the role of renal replacement therapy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(3):199-206. doi: 10.1053/j.ackd.2010.11.008.
- 13) Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(1):49-58. doi: 10.2214/ajr.157.1.2048539.
- 14) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
- 15) Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1515-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.008.
- 16) Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001380. doi: 10.1161/JAHA.114.001380.
- 17) Liu YH, Liu Y, Zhou YL, He PC, Yu DQ, Li LW, et al. Comparison of different Risk scores for predicting contrast induced nephropathy and outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2016;117(12):1896-903. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.033.
- 18) Silver SA, Shah PM, Chertow GM, Harel S, Wald R, Harel Z. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2015;351:h5401. doi: 10.1136/bmj.h5401. Erratum for: *BMJ.* 2015;351:h4395.
- 19) Wi J, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D,

- et al.* Prediction of contrast-induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the Mehran risk score. *Clin Cardiol.* 2013;36(1):46-53. doi: 10.1002/clc.22060.
- 20) Sato A, Hoshi T, Kakefuda Y, Harunari T, Watabe H, Hiraya D, *et al.* Effect of the Mehran risk score for the prediction of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2015;66(5):417-22. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.016.
- 21) Zungur M, Gul I, Tastan A, Damar E, Tavli T. Predictive value of the Mehran score for contrast-induced nephropathy after transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis. *Cardiorenal Med.* 2016;6(4):279-88. doi: 10.1159/000443936.
- 22) Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Salvado V, Iglesias-Álvarez D, Redondo-Diéguez A, *et al.* Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol.* 2016;67(3):262-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.007.
- 23) Valappil SP, Kunjukrishnapillai S, Iype M, Koshy AG, Viswanathan S, Gupta PN, *et al.* Predictors of contrast induced nephropathy and the applicability of the Mehran risk score in high risk patients undergoing coronary angioplasty-A study from a tertiary care center in South India. *Indian Heart J.* 2018;70(3):399-404. doi: 10.1016/j.ihj.2017.08.018.
- 24) Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, Leuzzi C, Guerri E, Spartà I, *et al.* Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):491-8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955310.
- 25) Blanco A, Rahim F, Nguyen M, Quach S, Guduru S, Makadia S, *et al.* Performance of a pre-procedural Mehran score to predict acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(1):23-9. doi: 10.1111/nep.13769.
- 26) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789.
- 27) Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: short- and long-term implications. *Semin Nephrol.* 2011;31(3):300-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.05.009.
- 28) Pomara C, Pascale N, Maglietta F, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. Use of contrast media in diagnostic imaging: medico-legal considerations. *Radiol Med.* 2015;120(9):802-9. doi: 10.1007/s11547-015-0549-6.