



Metformina y contrastes yodados. ¿Es real el riesgo?

Metformin and contrast media. Is there a real risk?

Yanguas N^{a*}, Sarría L^b, Cozcolluela MR^a, Muniesa A^c, De Gregorio MA^d

^aSección de Radiodiagnóstico. Hospital Reina Sofía. Tudela. España

^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

^cDepartamento de Patología Animal. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España

^dUnidad de Cirugía Mínimamente Invasiva Guiada por Imagen. Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI). Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido: 18 de diciembre de 2015

Aceptado: 11 de abril de 2016

Disponible *online*: 22 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Metformina

Medios de contraste

Daño renal agudo

Acidosis láctica

Tasa de filtrado glomerular

KEYWORDS

Metformin

Contrast media

Acute renal injury

Lactic acidosis

Glomerular filtration rate

Este artículo constituye parte del trabajo de investigación conducente al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza de Nerea Yanguas Barea

| RESUMEN

Objetivo: Evaluar la incidencia de nefropatía inducida en pacientes ambulatorios con diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento con metformina tras ser sometidos a un TC con contraste yodado programado, así como la incidencia de acidosis láctica posterior.

Material y Métodos: Se estudiaron todos los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina que acudieron a realizarse un TC con contraste, entre el año 2011 y el año 2014 en nuestro centro, y se recogieron datos acerca de sus antecedentes, datos de laboratorio previos y posteriores a la administración de contraste y datos del propio estudio.

Resultados-Conclusiones: En nuestros pacientes no encontramos evidencia de que la administración de contraste yodado intravenoso deteriora significativamente su función renal, ni casos de acidosis láctica que justifiquen suspender el tratamiento con metformina durante las 48 horas siguientes a la administración del contraste. No consideramos la administración de contraste yodado intravenoso un factor de riesgo importante de desarrollo de daño renal agudo en pacientes con función renal estable normal e incluso moderadamente disminuida. La tasa de FG estimada resulta una medida más apropiada para la evaluación de la función renal y del riesgo de daño renal agudo que la creatinina.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: nyanbar@gmail.com (Yanguas N)

| ABSTRACT

Purpose: To evaluate the incidence of contrast induced nephropathy in diabetic type 2 patients receiving treatment with metformin, which undergo an enhanced CT and the incidence of lactic acidosis.

Materials and methods: We studied all diabetic patients taking metformin who underwent an enhanced CT from 2011 to 2014 at our institution and we collected data about personal history, laboratory previous and after the contrast media administration and study data.

Results-Conclusions: In our patients we did not find evidence for intravenous iodinated contrast media to deteriorate their renal function, neither lactic acidosis to justify stopping metformin treatment 48 hours after contrast media administration. We do not consider intravenous iodinated contrast media an important risk factor to deliver acute renal injury in patients with normal renal function or even moderately decreased. Estimated glomerular filtration rate is a more accurate parameter to evaluate renal function and the risk for acute renal injury than creatinine.

| INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 es una enfermedad con elevada prevalencia, morbilidad y una importante causa de mortalidad prematura¹ que afecta al 8,3 % de la población adulta según la Federación Internacional de Diabetes y que continúa en aumento. La mayoría de estos pacientes están recibiendo tratamiento con metformina, sobre todo en los que presentan sobrepeso u obesidad, ya que ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular¹. Debido a la fisiopatología de esta enfermedad y a que suele asociar otras patologías como hipertensión arterial y alteración del metabolismo lipídico, muchos de estos pacientes precisarán, a lo largo de su evolución, un estudio con técnicas radiológicas intervencionistas. La DM es considerada como uno de los factores de riesgo más grandes del desarrollo de la enfermedad arterial periférica (EAP), y en estos pacientes tiene un progreso más severo y rápido que en los no diabéticos. Su detección temprana puede resultar complicada por la presencia de neuropatía y porque el índice tobillo-brazo (ITB) no está reducido². El riesgo de sufrir EAP en pacientes diabéticos es aproximadamente 4 veces más que en pacientes no diabéticos³, y se incrementa con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Clásicamente se ha aceptado que la combinación metformina y contraste yodado era peligrosa por el aumento del riesgo de acidosis láctica y de daño renal, máxime cuando muchos de estos pacientes evolucionaban hacia la insuficiencia renal a lo largo de su enfermedad, si bien algunos autores obtenían resultados muy variables y las recomendaciones de las guías no son consistentes. Si bien clásicamente el

volumen de contraste que precisaban estos pacientes para su estudio era muy elevado, con las técnicas de sustracción digital se llevan a cabo estudios con alta calidad de imagen con un importante ahorro tanto de tiempo de estudio como de contraste precisado para el mismo. Además, se ha demostrado que se obtienen muy buenos resultados mediante el estudio con angio-TC de las extremidades inferiores^{4,5}, que precisa un volumen de contraste similar al de otros estudios de tomografía axial computarizada.

Por ello, se decidió desarrollar un estudio para evaluar el porcentaje de pacientes con DM2 que reciben tratamiento con metformina que presentan nefropatía inducida por el contraste (CIN) tras ser sometidos a un estudio de TC con contraste, puesto que esta exploración radiológica es muy frecuente, y valorar si era posible extrapolar nuestros hallazgos a otros procedimientos intervencionistas.

| MATERIAL Y MÉTODOS

Recogimos los datos de los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina que acudieron a realizarse un TC con contraste, de manera consecutiva, entre los años 2011 y 2014 en nuestro centro de trabajo. Como criterios de inclusión se incluyeron: pertenecer a nuestro área de salud, edad superior a 18 años, diagnóstico de DM2 comprobado y con antigüedad mayor a un mes, tratamiento actual con metformina con antigüedad mayor a un mes y solicitud de TC con contraste de modo programado. Los criterios de exclusión incluían a pacientes no colaboradores (dificultades lingüísticas, discapacidad psíquica o retraso mental), tratamiento dializador en el momento del estudio, dificultad de acceso a los

datos analíticos o falta de determinación de la función renal tras la administración de contraste o realización de la misma en un plazo superior a 96 horas.

Con respecto a los datos recogidos, se obtuvieron a partir del programa informático de nuestro centro. Se incluyeron datos referentes a la filiación y antecedentes personales (tanto antropométricos como antecedentes médicos o factores de riesgo que pudieran influir en el desarrollo de un daño renal inducido por el contraste yodado), tratamientos previos al estudio (antidiabéticos y otros fármacos que pudieran afectar a la función renal), datos analíticos y clínicos previos (función renal y hepática, tensión arterial, hematocrito, hidratación e infecciones activas en el momento del estudio), datos relativos al estudio (tipo de estudio, concentración del medio de contraste, velocidad y cantidad del mismo, hallazgos del estudio y reacciones adversas) y variables tras la realización del estudio con contraste (determinaciones de función renal, pH y lactato sanguíneo en los pacientes que sufrieran acidosis, si precisaron tratamiento y, repetición de estudios de TC con contraste en 48 horas). Los estudios se llevaron a cabo en un equipo TCMD de 64 detectores Toshiba Aquilion 64 TSX-101A/HC y el medio de contraste fue Ioversol (Optiray©. Mallinckrodt Pharmaceuticals. Dublín. Irlanda) hasta julio de 2014 y posteriormente iodixanol, (Visipaque©. GE Healthcare. Cork. Irlanda) ambos con una concentración de 320 mg/ml. La dosis de contraste en nuestra institución está protocolizada en función del tipo de estudio y oscila entre 70 y 120 ml, algunos seguidos por un bolo de suero salino.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización del TC, si bien no fue preciso solicitar aprobación específica por el Comité de Ética, dado que se siguieron los protocolos de nuestra institución y no se realizaron aleatorizaciones de pacientes ni de su manejo clínico. A pesar de ello, se obtuvo el visto bueno de la Dirección de nuestro centro para revisar los datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Tras la realización del estudio, se suspendió el tratamiento con metformina durante cuarenta y ocho horas, por lo cual los estudios fueron programados de manera que se pudieran asegurar los controles médicos y analíticos pertinentes a las cuarenta y ocho horas del estudio en sus centros de Atención Primaria, en los cuales se

reintroduciría el tratamiento farmacológico si su función renal era normal.

Se asignaron números a los casos, para anonimizar los datos asistenciales y se almacenaron en una base de datos informatizada creada específicamente para este estudio utilizando el programa estadístico IBM *Statistics Process Social Sciences* 19.0 para Windows (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 19.0. Armonk, NY. USA), con el que se realizó su posterior análisis estadístico.

RESULTADOS

De los 793 estudios realizados, se excluyeron 88 pacientes (5 porque pertenecían a otra área de salud, 5 porque no cumplían el tiempo mínimo de tratamiento con metformina, y 78 porque no realizaron el control analítico en el tiempo establecido), con un tamaño muestral final de 705 pacientes.

En nuestra muestra, el 5,1 % de los pacientes presentaban antecedente clínico de vasculopatía periférica.

Todos los pacientes recibieron contraste con una concentración de 320 mg/ml y la dosis más frecuente fue de 101 a 120 ml (75,7 %), seguido de 71-100 ml (15 %), hasta 70 ml (7,8 %) y de 121 a 150 ml (1,4 %). La velocidad media de inyección fue de 3,06 ml/s y la cantidad media de contraste 1,43 ml/kg de peso. Ninguno de ellos presentó acidosis láctica ni efectos secundarios tras la administración del mismo y no hubo que repetir otro estudio con contraste intravenoso en las siguientes 48 horas.

La media de tiempo que los pacientes tardaron en realizar la analítica tras el estudio fue de 2,11 días (mínimo 1 día, máximo 4, y desviación típica de 0,61).

Se recogieron varias variables de manera pareada previa y posterior a la administración del medio de contraste yodado intravenoso, entre ellas la creatinina, el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula FG CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), y la fórmula FG MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*). Al realizar el estadístico de Wilcoxon para cada pareja sin realizar estratificación previa, no apreciamos diferencias estadísticamente significativas en sus valores previos respecto a los posteriores (creatinina $p=0,141$, FG-CKD $p=0,075$, FG-MDRD $p=0,077$), pero al estratificar los datos según diferentes categorías establecidas

en función del valor del filtrado glomerular precontraste (FG < 45 ml/min/1,73 m² 30 ml/min/1,73 m², FG 45-59,9 ml/min/1,73 m² y FG > 60 ml/min/1,73 m²) encontramos un aumento en el filtrado glomerular estimado que presentaba diferencia estadísticamente significativa en la categoría FG MDRD 45-59,9 ml/min/1,73 m² (Tabla 1). Respecto a los valores de FG CKD-EPI, apreciamos valores más

elevados tras la administración del contraste y, siguiendo la misma estratificación que en el caso previo, también encontramos diferencias significativas entre la variable pre y la postcontraste en la categoría FG-CKD 45-59,9 ml/min/1,73 m². (Tabla 2 y Fig. 1). El subgrupo de pacientes afectados de vasculopatía periférica siguió un comportamiento similar al del resto de pacientes de la muestra, es decir, mejoraron

FG MDRD precontraste	N		MÍNIMO		MÁXIMO		MEDIANA		MEDIA		DESVIACIÓN TÍPICA	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
<45	39	39	7,4	12,0	44,7	70,4	38,9	40,5	36,7	41,9	7,2	11,5
45-59,9	131	131	45,2	19,6	59,9	117,7	54,0	55,8	53,5	57,7	4,5	13,9
>60	535	535	60,0	7,4	209,4	167,2	81,3	81,5	82,5	81,9	17,8	18,1
Total	705	705	7,4	7,4	209,4	167,2	72,2	73,8	74,6	75,2	21,4	21,1

Significación según prueba Wilcoxon
 · FG < 45 ml/min/1,73 m² p = 0,011 · FG 45-59,9 ml/min/1,73 m² p < 0,001 · FG > 60 ml/min/1,73 m² p = 0,705

Tabla 1. Descripción del filtrado glomerular calculado mediante la fórmula MDRD (FG MDRD) pre y postcontraste

FG CKD-EPI precontraste	N		MÍNIMO		MÁXIMO		MEDIANA		MEDIA		DESVIACIÓN TÍPICA	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
<45	40	40	6,8	11,3	44,8	73,1	38,4	40,0	36,5	40,1	7,5	12,3
45-59,9	127	127	45,1	28,1	59,6	107,0	54,2	57,4	53,6	57,9	4,4	13,3
>60	538	538	60,0	7,0	124,9	141,7	82,1	82,6	81,7	81,3	12,9	14,9
Total	705	705	6,8	7,0	124,9	141,7	74,3	76,5	74,1	74,8	18,3	18,9

Significación según prueba Wilcoxon
 · FG < 45 ml/min/1,73 m² p = 0,061 · FG 45-59,9 ml/min/1,73 m² p < 0,001 · FG > 60 ml/min/1,73 m² p = 0,498

Tabla 2. Descripción del filtrado glomerular calculado mediante la fórmula CKD-EPI (FG CKD-EPI) pre y postcontraste

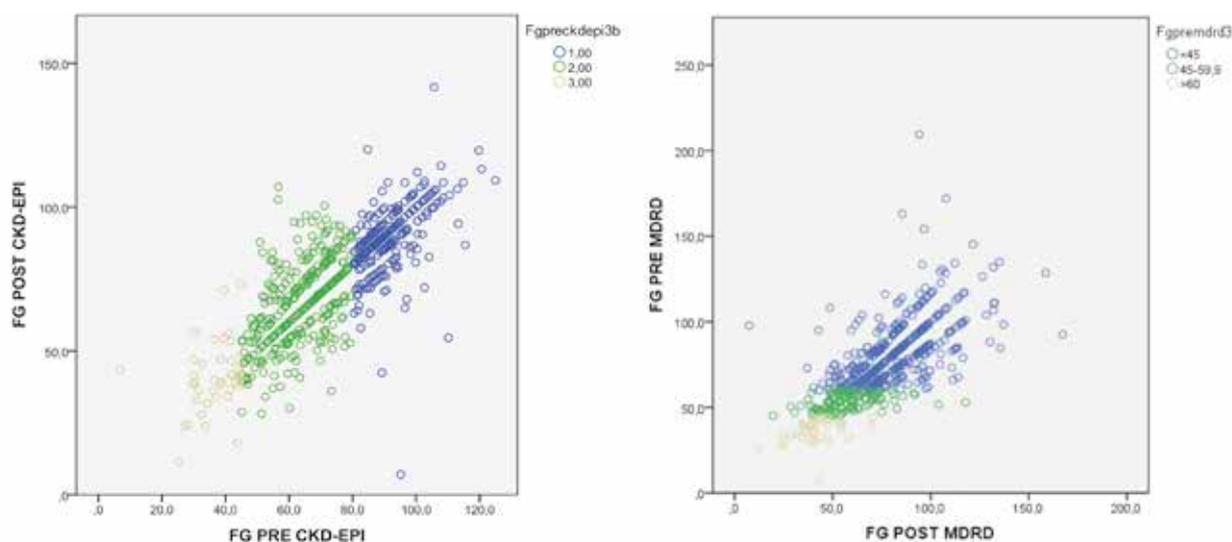


Figura 1. Relación entre el FG previo y el FG posterior a la realización del TAC. Se apreció una relación directa entre los valores del FG previos y tras la administración del contraste intravenoso

su tasa de filtrado glomerular postcontraste de una manera estadísticamente significativa en el grupo con una tasa de FG previa de 45-59,9 ml/min/1,73 m².

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no se desarrollaron casos de acidosis láctica, y, debido a que la mayor parte de los casos reflejados en la literatura se dieron en pacientes con patología grave subyacente que por sí mismos podían contribuir a la acidosis⁶⁻¹⁰, podemos afirmar que en el momento actual no hay evidencia científica que apoye la teoría de que la metformina se asocie con un mayor riesgo de acidosis láctica o con niveles elevados de lactato en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes¹¹.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de creatinina previas y posteriores a la administración de contraste, pero debido a que la producción de creatinina puede verse influida por muchos factores, coincidimos con los autores que afirman que el filtrado glomerular es un método más adecuado para valorar el funcionamiento renal¹²⁻¹⁹. Al estudiar la tasa de FG estimada, sorprendentemente encontramos una ligera mejoría en la misma tras el contraste, que no presentaba diferencias estadísticamente significativas en conjunto, pero sí al estratificar en función de su tasa de FG estimada previamente a la administración del contraste, tanto utilizando la fórmula MDRD-4 como la fórmula CKD-EPI. Consideramos que este hecho puede deberse a que el personal de enfermería insistía a los pacientes en que ingirieran abundante agua durante el día en que se llevó a cabo la exploración, lo cual facilitaría la eliminación del contraste y, por una importante hidratación, podría explicar el aumento de la tasa de FG. Lo relevante de este hallazgo es el hecho de que no parece existir una disminución significativa del FG tras la administración del contraste yodado.

Si aplicamos las definiciones aceptadas de CIN (aumento de la creatinina de 0,5 mg/dl o bien un aumento del 25 % de la misma respecto a los valores basales)²⁰⁻²⁴, nuestra incidencia de daño renal agudo tras el contraste se situaría entre el 1,70 % y el 6,66 % en función del criterio y además, ninguno de los pacientes presentó un daño renal permanente, por lo que podemos afirmar que nuestra incidencia es similar o inferior a la encontrada en pacientes ambulatorios de otros estudios^{25,26}.

Es probable, por tanto que la incidencia de daño renal por el contraste no sea tan elevada como suponíamos, sino que haya sido sobreestimada porque los estudios se realizaron en pacientes con comorbilidades^{27,28} y sin haber considerado que existan fluctuaciones en el nivel de creatinina sérica^{29,30}.

El daño renal agudo postcontraste (PC-AKI) describe un deterioro en la función renal que ocurre a lo largo de cuarenta y ocho horas tras la administración de contraste yodado. La nefropatía inducida por contraste (CIN) describe un deterioro brusco de la función renal causado por la administración intravascular de medio de contraste yodado, de manera que es un subgrupo de daño renal agudo (AKI)³¹ y es probable que la incidencia de CIN previamente aceptada se deba a una combinación de CIN real y de AKI no relacionado con la administración de contraste yodado³¹⁻³³.

Durante los últimos años, se han llevado a cabo estudios que mostraron que la incidencia de CIN era mucho menos frecuente que lo que se creía anteriormente, que en los pacientes con una tasa de FG estimada basal (TFGe) estable mayor de 45 ml/min/1,73 m², el medio de contraste yodado intravenoso no supone un factor de riesgo nefrotóxico independiente, y en pacientes con TFGe basal estable entre 30 y 44 ml/min/1,73 m² los medios de contraste yodados intravenosos o no son nefrotóxicos o lo son muy rara vez³³⁻³⁶. Dos de ellos^{34, 35} mostraron que el contraste yodado intravenoso es un factor de riesgo nefrotóxico independiente en los pacientes con enfermedad renal crónica estadios IV y V (FG menor a 30 ml/min/1,73 m²). Así pues, en el momento actual existe poca evidencia de que el medio de contraste yodado intravenoso sea un factor de riesgo independiente para AKI en pacientes con tasa estimada de FG mayor a 30 ml/min/1,73 m², si bien si hubiera que utilizar un límite para riesgo de CIN, este sería el de mayor nivel de evidencia³¹.

Debido a estos hallazgos, es posible que la incidencia de daño renal agudo sea más baja de la aceptada con anterioridad no únicamente en los estudios con contraste yodado intravenoso sino en otros procedimientos intervencionistas, aunque la vía de administración sea intraarterial y la cantidad de contraste sea superior en determinadas ocasiones. Por ello abogamos por la necesidad de llevar a cabo estudios en este tipo de

pacientes, preferiblemente con grupo control, que nos ayuden a discernir esta cuestión.

Consideramos que la TFGe es más apropiada que la creatinina sérica para predecir el verdadero filtrado glomerular³⁷ puesto que hasta un 10 % de los pacientes con niveles de creatinina sérica normales tienen una TFGe que muestra una disminución moderada de la función renal¹⁶ y la fórmula MDRD resulta preferible a la fórmula de Cockcroft-Gault ya que es más precisa y adecuada en tasas de bajas, las cuales se encuentran entre la población de riesgo para CIN¹⁵, y es similar en pacientes con tasas de filtrado normal.

Finalmente, con respecto al manejo de la metformina en estos pacientes, coincidimos con las manifestaciones del Colegio Americano de Radiología, que en su última recomendación que considera pacientes de riesgo aquellos con enfermedad renal crónica estadios IV o V (tasa de FG estimada menor de 30 ml/min/1,73 m²), o que van a someterse a cateterismos arteriales que pueden ocasionar embolismos a las arterias renales, en los cuales recomienda suspender el tratamiento con metformina de modo temporal previamente o en el momento del procedimiento, durante cuarenta y ocho horas tras el mismo, y no reintroducirlo hasta que se haya comprobado que la función renal es normal tras una nueva reevaluación de la misma³¹.

En conclusión, en nuestro estudio no hemos encontrado evidencia de que la administración de contraste yodado intravenoso en pacientes diabéticos en tratamiento con metformina deteriore de un modo significativo su función renal. Esta circunstancia es real tanto para pacientes con función renal estable normal como para aquellos que la tienen moderadamente disminuida. A pesar de que estos datos pudieran estar influidos por una buena hidratación posterior de los pacientes, consideramos que es probable la sobreestimación del daño renal agudo. No obstante, sería necesario llevar a cabo estudios específicos en este grupo de pacientes con un grupo control adecuado. No se ha evidenciado en nuestra serie, ningún caso de acidosis láctica que justifique suspender el tratamiento con metformina durante las 48 horas siguientes a la administración del contraste, salvo que hubiera otras causas de daño renal que así lo aconsejaran. Finalmente en nuestra experiencia, coincidente con la literatura médica indicar que la tasa de filtrado glomerular estimada resulta una medida más apropiada para la evaluación de la función renal y del riesgo de daño renal agudo que la tasa neta de creatinina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes tipo 2. Guía de actuación en Atención Primaria. [sede web]. Pamplona: SNS-Osasunbidea. Dirección AP. [Acceso en diciembre 2014]. Disponible en: <http://intranetsns-o/C5/serviciosclinicos/default.aspx>
2. Hittel N, Donnelly R. Treating peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4(Suppl 2):S26-31
3. Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus. *Vasa*. 2001;30(3):168-74
4. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2004;231(2):555-63
5. Romano M, Mainenti PP, Imbriaco M, Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, et al. Multidetector row CT angiography of the abdominal aorta and lower extremities in patients with peripheral arterial occlusive disease: diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Eur J Radiol*. 2004;50(3):303-8
6. Maznyczka A, Myat A, Gershlick A. Discontinuation of metformin in the setting of coronary angiography: clinical uncertainty amongst physicians reflecting a poor evidence base. *EuroIntervention*. 2012;7(9):1103-10
7. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med*. 2004;255(2):179-87
8. McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Metformin and contrast media--a dangerous combination? *Clin Radiol*. 1999;54(1):29-33
9. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clin Radiol*. 1998;53(5):342-4
10. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338(4):265-6
11. Carral San Laureano F, Ayala Ortega MC. Metformina y acidosis láctica: ¿asociación infrecuente o causalidad? *Av Diabetol*. 2010;26:273-5
12. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83

13. Erselcan T, Egilmez H, Hasbek Z, Tandogan I. Contrast-induced nephropathy: controlled study by differential GFR measurement in hospitalized patients. *Acta Radiol.* 2012;53(2):228-32
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12
15. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1791-8
16. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology.* 2008;248(1):106-13
17. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47
18. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266
19. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(2):105-10
20. Arduso Ledit R, Ballester S, Belloso Wea. Consenso: Utilización de medios de contraste radiológicos vasculares. *Arch Alerg Inmunol Clin.* 2012;43:82-113
21. 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
22. Mathew R, Haque K, Woothipoom W. Acute renal failure induced by contrast medium: steps towards prevention. *BMJ.* 2006;333(7567):539-40
23. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172(11):1461-71
24. Gupta RK, Bang TJ. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27(4):348-59
25. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol.* 2009;22(3):333-51
26. 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):1274-81
27. Bansal GJ, Darby M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(3):455-9
28. Lufft V, Hoogestraat-Lufft L, Fels LM, Egbeyong-Baiyee D, Tusch G, Galanski M, et al. Contrast media nephropathy: intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis: a prospective randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):236-42
29. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):376-82
30. Ng CS, Shaw AD, Bell CS, Samuels JA. Effect of IV contrast medium on renal function in oncologic patients undergoing CT in ICU. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(2):414-22
31. American College of Radiology [sede web]. Reston: ACR; 2015 [acceso agosto 2015]. Manual on contrast media, v10. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>
32. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology.* 2010;256(1):21-8
33. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2013;267(1):106-18
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70