

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDADES MÉDICAS



**PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE
MEDIANTE EL USO DE BICARBONATO DE SODIO**

Informe Final presentado por:

Dr. Saúl Antonio Moreno Hernández

Dr. Romeo Ernesto Ramírez Alas

Dr. Cristian Balmore Romero Castro

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Interna

Asesor

Dra. Ana Lidia Benítez de Cruz

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE 2010

INDICE

I. Resumen del proyecto	3
II. Bases teóricas del estudio.....	4
III. Objetivo del estudio.....	7
IV. Diseño del estudio.....	7
V. Metodología.....	9
VII. Manejo de datos y análisis estadístico.....	14
VIII. Resultados esperados del estudio.....	15
IX. Cronograma.....	15
X. Referencias.....	16

Resumen del proyecto

La nefropatía inducida por material de contraste es una de las principales limitantes a la hora de realizar un estudio de imagen o terapéutico que implique el uso de éstos. Su incidencia puede variar desde el 0% hasta el 50% según factores predisponentes. Los factores involucrados en el desarrollo de esta complicación no se encuentran completamente dilucidados aún, sin embargo se proponen varias teorías al respecto, como lo disminución de flujo regional, la producción e inhibición de citocinas, la generación de especies reactivas de oxígeno y el daño citotóxico directo. Se ha postulado que la acidosis de la orina tubular promueve la generación de especies reactivas de oxígeno, y que la alcalosis la inhibe, en ese sentido, alcalizando la orina con bicarbonato de sodio debería reducir la producción de éstos metabolitos, disminuyendo el aporte de los mismos en la génesis de la nefropatía por contraste y, consecuentemente, la incidencia de la misma. Se han realizado varios estudios en este sentido pero ninguno es concluyente en afirmar este hecho, es más, hay algunos que encontraron resultados contraproducentes.

Nuestro proyecto es realizar un Ensayo Clínico en el Hospital Nacional Rosales, utilizando bicarbonato de Sodio previo a la realización de un procedimiento diagnóstico o terapéutico que implique utilizar material de contraste, comparándolo con un grupo que reciba solución salina al 0.9%, actualmente, la única medida que ha demostrado eficacia en prevenir dicha nefropatía. Esperamos encontrar una disminución de la incidencia de nefropatía por contraste, de significancia estadística, en el grupo sometido a bicarbonato de sodio.

La población serán los pacientes ingresados en el Hospital Nacional Rosales que ameriten el uso de material de contraste, por cualquier motivo, y que acepten formar parte del estudio.

Bases teóricas del estudio

La administración de material de contraste puede llevar a una injuria renal aguda que inicia posterior a la aplicación del mismo, usualmente reversible, cuyos mecanismos fisiopatológicos no están completamente dilucidados aún [1].

Los tipos de materiales de contraste iodinados pueden ser iónicos o no iónicos, las concentraciones pueden variar desde hiperosmolales, primera generación, con osmolalidades que varían desde 1400 a 1800 mOsm/kg; osmolalidad disminuida, segunda generación, con osmolalidades desde 500 a 800 mOsm/kg, y los más nuevos agentes, no iónicos e iso-osmolales, con osmolalidades que rondan los 290 mOsm/kg [2].

Patogénesis

Los pacientes con presunta injuria renal aguda por material de radiocontraste usualmente no son biopsiados, debido a la rápida resolución de la enfermedad. Estudios de modelos animales encuentran necrosis tubular aguda aunque el mecanismo no es bien comprendido aún [3-4].

En general, se postulan varias teorías al respecto de la génesis de la injuria renal por material de contraste [3-14]:

- a. **Alteraciones hemorreológicas.** El flujo depende de la $Q = \Delta P * \pi * r^4 / \eta * 8 * l$ viscosidad (η) de la sangre y del largo (l) de los vasos sanguíneos, así como de su radio (r), según la ecuación:

En ese sentido, es decisivo el papel de la viscosidad, más que de la osmolalidad en el flujo sanguíneo por la vasculatura renal. Tomando en cuenta que la vasa recta renal son de pequeño calibre y de longitud mayor que otros lechos capilares, el aumento de la viscosidad conduce a una disminución en el flujo renal y a isquemia. Los agentes iso-osmolales tienen viscosidad aumentada en comparación con los agentes de segunda y primera generación. Aunque la mayor incidencia de nefropatía post agentes hiperosmolales es bien conocida, debido a deshidratación del glóbulo rojo y disminución de su capacidad de deformación, lo que altera el flujo renal. Según lo anterior, cabría esperar que los materiales iso-osmolales e hiperosmolales sean más lesivos.

- b. **Autorregulación de flujo renal.** Múltiples estudios han demostrado es desequilibrio de los factores autorreguladores, tales como: adenosina, endotelina, prostaglandina, óxido nítrico, hormona antidiurética y péptido natriurético atrial, favoreciendo la vasoconstricción renal, provocando isquemia regional en las zonas de máxima actividad metabólica y aporte de nutrientes al límite, particularmente la parte ascendente del asa de Henle, que contiene canales co-transportadores dependientes de ATP, como la Na/K/2Cl. Este mecanismo es más importante en pacientes con disfunción endotelial y falla renal previa, en quienes la respuesta vasodilatadora está comprometida.
- c. **Daño por radicales libres.** Al promover isquemia, se aumenta la generación de radicales libres, a la vez que los medios de contraste disminuyen la actividad de sustancias protectoras, antioxidantes.
- d. **Efecto citotóxico directo.** Daño directo del material de contraste a la integridad de las proteínas plasmáticas y de membrana, acompañado de la depleción de sustancias antioxidantes, como previamente se ha expuesto.

Incidencia

La incidencia de la nefropatía por material de contraste varía desde 0 hasta el 50%. La variabilidad resulta de las diferencias: presencia o ausencia de factores de riesgo, la definición, la cantidad de material administrado, la determinación prospectiva o retrospectiva de la incidencia, así como del procedimiento específico. En adición, muchos estudios no excluyen otras causas de falla renal aguda al momento de realizar los análisis [14]. Esto es particularmente importante en pacientes con bajo riesgo.

Definición.

Definiremos nefropatía inducida por contraste como la elevación de creatinina de 0.5 mg/dL (44 μ mol/L), o la elevación de un 25% de su nivel basal, 48 a 72 horas después de un procedimiento que amerite su uso [1-4, 15].

El diagnóstico diferencial incluye, pero no se limita a: necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda y ateroembolia renal [16].

Factores de riesgo.

Se han reconocido como factores de riesgo [1, 15, 17]:

- a. Insuficiencia renal subyacente, con creatinina mayor de 1.5mg/dl o tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min/m².
- b. Nefropatía diabética con insuficiencia renal.
- c. Falla cardíaca grave, u otra causa de hipoperfusión (como hipovolemia).
- d. Dosis total del material de contraste
- e. Mieloma múltiple.

Prevención.

Múltiples estrategias se han propuesto para reducir la incidencia de nefropatía inducida por material de contraste, dentro de ellas: el uso de menores dosis de contraste, evitar la depleción de volumen o antiinflamatorios no esteroideos, la administración de solución salina, el uso de materiales de baja osmolalidad o iso-osmolales, la administración de N-Acetilcisteína, bicarbonato de sodio, bloqueadores de canales de calcio, manitol, teofilina, antagonistas del receptor de angiotensina y dopamina a dosis dopaminérgica. Sin embargo, la hidratación con solución salina normal es la que ha mostrado mejores beneficios [15, 17]

Una modalidad preventiva promisoriosa es el uso de Bicarbonato de Sodio. Merten y col. [18] randomizaron 119 pacientes para recibir bicarbonato de sodio o solución salina al 0.9% encontrando una disminución de la incidencia de nefropatía por contraste. La principal crítica a este estudio fue la poca cantidad de pacientes; sin embargo, este estudio se volvió representativo, el protocolo de administración profiláctica de bicarbonato es conocido como el protocolo de Merten. Un meta-análisis reciente concluye también que la administración de bicarbonato de sodio es superior como prevención a la de solución salina al 0.9% [19]. Sin embargo, múltiples estudios y meta-análisis posteriores muestran ninguna diferencia entre ambos [20-24].

Cuatro meta-análisis recientes [25-28] han mostrado superioridad en el efecto preventivo de la administración profiláctica de bicarbonato de sodio sobre la solución salina normal, de ellos, Meier y col. analizaron 2600 pacientes de 17 ensayos clínicos, encontrando una reducción en la incidencia de nefropatía inducida por contraste estadísticamente significativa (Odds ratio 0.52; 95% IC 0.34-0.80, P=0.003), número necesario a tratar de 16, sin observar diferencia en la tasa de hemodiálisis o muerte post procedimiento. No obstante, cabe señalar como debilidades de estos meta-análisis que muchos han incluido poblaciones heterogéneas, estudios que aún no han sido publicados poniendo en duda la fidelidad de los datos, o datos generados de procedimientos específicos como las intervenciones percutáneas para procedimientos coronarios. Zoungas y col. [29] no encontraron superioridad en la profilaxis con bicarbonato de sodio.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Demostrar que la infusión de bicarbonato de sodio es más efectivo para reducir la incidencia de falla renal aguda inducida por material de contraste que la hidratación con Solución Salina al 0.9%.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizara un ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO ciego simple, en el Hospital Nacional Rosales para determinar la efectividad de la administración de bicarbonato de sodio en comparación con la hidratación sola con solución salina normal al 0.9%, en la reducción de la falla renal inducida por material de contraste en exámenes radiológicos.

Selección de los pacientes

Criterios de inclusión

- a. Paciente ingresado en Hospital Nacional Rosales por patología médica o quirúrgica.
- b. Paciente a quien se le ha indicado un estudio radiológico con utilización de material de contraste.
- c. Edad mayor de 18 años.
- d. Que acepten de forma voluntaria participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes con Creatinina mayor de 2.0 mg/dL.
- b. Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva clase funcional NYHA 2 a 4
- c. Pacientes embarazadas
- d. Cambios de creatinina de al menos 0.5 mg/dL durante las 24 horas previas.
- e. Mieloma múltiple

- f. Edema pulmonar.
- g. Hipertensión no controlada (hipertensión sistólica tratada mayor 160 mm Hg o diastólica mayor de 100 mm Hg)
- h. Paciente que amerite un protocolo de reanimación con líquidos
- i. Exposición a material de contraste en la semana previa.
- j. Administración de dopamina, manitol o N-acetilcisteína previo al procedimiento radiológico.
- k. Utilización de medicamentos o sustancias nefrotóxicas previo al estudio.

Criterios de salida del trabajo.

No habrá.

METODOLOGÍA.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.

Se seleccionaran como candidatos a participar, de forma consecutiva a los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital Nacional Rosales que se les realizará estudio radiológico o terapéutico en el que sea necesario aplicar material de contraste intravenoso, que cumplan los criterios de inclusión y acepten participar en el estudio. Por lo que se hará un muestreo no probabilístico.

MÉTODO.

Se realizara un ensayo clínico aleatorizado con ciego para el paciente, controlado versus hidratación con solución salina normal al 0.9%, en el cual se identificaran a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se les invitara a participar y una vez hayan consentido de participar, serán aleatorizados mediante un programa computacional a recibir una de dos intervenciones posibles:

- a. Recibir bicarbonato de sodio 154 mEq/L (3.5 frascos de bicarbonato añadidos a 1 litro de DW5%) un bolus inicial de 3ml/kg durante la hora previa a procedimiento, hasta un máximo de 100Kg. Luego una infusión de 1ml/kg durante seis horas posterior al procedimiento.
- b. Recibir Solución Salina al 0.9%, un bolus inicial de 3ml/kg durante la hora previa a procedimiento, hasta un máximo de 100Kg. Luego una infusión de 1ml/kg por hora durante seis horas posterior al procedimiento.

Todos los pacientes que se incluyan deberán tener una medición de creatinina sérica dentro de 7 días previos al estudio radiológico, la cual se tomará como creatinina basal. Los pacientes no conocerán el grupo al que serán asignados.

Se medirá creatinina sérica dos días y un día previo al estudio para verificar que no exista cambio de creatinina de al menos 0.5 mg 24 horas previo la realización del mismo.

Para la determinación de la creatinina sérica se hará uso del analizador BECKMAN COULTER AU TM, en el cual se hace uso de una modificación cinética del procedimiento de Jaffe. Se puede encontrar información detallada al respecto en <https://www.beckmancoulter.com>.

Los médicos Romeo Ramírez, Saúl Moreno y Cristian Romero serán los encargados de aleatorizar a los pacientes previo la realización del estudio, luego se informará a la

enfermera a cargo, y se anotará en la hoja de recolección de datos, el brazo al que se ha asignado el paciente, posterior a lo cual se indicará a enfermería inicie el protocolo ya definido.

Se asignará la pertenencia a cada grupo mediante la generación de una secuencia aleatoria en dos columnas: la primera columna para el grupo de pacientes que serán tratados con solución salina normal; la segunda, para los pacientes que serán tratados con bicarbonato de sodio. Función disponible en el sitio web www.random.org

El cumplimiento de dicho protocolo se llevara a cabo por el personal de enfermería asignado a cada servicio en donde el paciente se encuentre ingresado, previamente capacitados y supervisado por los investigadores a cargo para conseguir una adecuada observancia al tratamiento del protocolo.

Los materiales de contraste utilizado en el Hospital Nacional Rosales comprenden: Optiray (Ioversol, con una osmolalidad de 702mosm/kg), Ultravist (Iopramida) y Omnipaque (iohexol, osmolalidad que varía de 322 a 844 mOsm/kg). El uso de uno ú otro está dado por la disponibilidad de los mismos, dato que se registrará en la ficha de datos respectiva.

El resultado primario buscado se determinara a través de modificaciones a la creatinina sérica, la cual será medida a las 48 y 72 horas posterior al estudio radiológico y se considerara falla renal inducida por contraste al incremento de la creatinina sérica mayor de 0.5 mg/dl del valor basal o mayor en un 25% del mismo.

CONDICIONES DE SEGURIDAD.

La venoclisis para la administración del medicamento se realizara por personal de enfermería experto asignado a los servicios tomándose las medidas de asepsia universales.

El personal de enfermería será capacitado previamente en la forma de diluir y administrar ambos tratamientos de estudio. Se verificara la fecha de vencimiento de todos los insumos a administrar: de la dextrosa al 5%, de la solución salina normal al 0.9% y del bicarbonato.

Todos los eventos adversos serán registrados apropiadamente y reportados para garantizar la seguridad de los participantes del estudio, y para el cumplimiento de las

Buenas Prácticas Clínicas en investigación. Para efectos del estudio se utilizara la clasificación y las definiciones de los EA internacionalmente sugerida:

Clasificación de los EA

- Evento Adverso (EA)
 - Reacción Adversa (RA)
 - Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Seria (RAS)
 - Reacción Adversa Seria Sospechada (RASS)
 - Reacción Adversa Seria Inesperada Sospechada (RASIS/SUSAR)

Definiciones

Evento Adverso (EA): Cualquier desenlace médico desfavorable que se presente en un paciente o un sujeto del estudio, a quien se le haya administrado uno de los productos medicinales, y que no necesariamente tendría una relación causal con este tratamiento. Puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal en examen de laboratorio), síntoma o enfermedad temporal asociada con el uso del producto medicinal en investigación (PMI).

Reacción Adversa (RA): Toda respuesta desfavorable y no intencionada a un PMI, a cierta dosis de administración.

Reacción Adversa Inesperada: Es una RA que, por su naturaleza o severidad, no es consistente con la información existente acerca del producto, en nuestro caso, con bicarbonato o con solución salina normal al 0.9%. También se considerara RA inesperada cuando el desenlace de una reacción adversa no sea consistente con la información existente acerca del producto. Los efectos secundarios documentados en el Formulario de Reporte de Casos (FRC) que ocurren en una forma más severa de lo anticipado, también se consideran inesperados.

Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Seria (RAS): Cualquier desenlace medico desfavorable o efecto que a cualquier dosis:

- Resulta en muerte

- Amenaza con la vida: Se refiere a un evento en el cual el sujeto tiene un riesgo de muerte en cualquier momento del evento. No se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado muerte si fuera más serio.
- Resulta en una incapacidad persistente o significativa
- Produce una anomalía congénita o defecto al nacimiento

Reacción Adversa Seria Inesperada Sospechada (RASIS/SUSAR): Cualquier reacción adversa sospechada relacionada con un PMI, que es inesperada y seria.

Se ejercitara el juicio médico para decidir si un EA/RA es serio en otras situaciones importantes distintas a las enunciadas. Los EA/RA que no son inmediatamente amenazadores de la vida o no resultan en muerte u hospitalización, pero que necesitan intervenciones para prevenir uno o mas desenlaces de lo señalados arriba, serán considerados como serios.

Responsabilidades de los Investigadores con respecto a los EA

- Los investigadores reportarán todos los eventos serios esperados (ESE) e inesperados, dentro de los tiempos prescritos para tal efecto, a la Unidad de investigación, y al CEIC.
- Determinar para cada evento la causalidad y seriedad entre el PMI y/o la terapia concomitante y el evento adverso.
- Suplir a todos los anteriores con cualquier información suplementaria que soliciten.
- Dar seguimiento a los pacientes

En todos los casos de eventos adversos, los investigadores se aseguraran de que los pacientes en el estudio sean tratados en esta institución hasta que logren la recuperación de los mismos.

SEGUIMIENTO.

Las visitas de seguimiento serán realizadas por los médicos Romeo Ramírez, Saúl Moreno y Cristian Romero. Se realizarán dos visitas en el día dos y tres posterior a la realización del estudio, en el servicio de internación del paciente. Se anotará en la hoja de datos asignada, el valor de creatinina verificado ese día en las unidades miligramos/decilitro, asimismo, se realizará la evaluación de probables efectos adversos observados, administrando el manejo correspondiente de los mismos hasta la resolución completa, se registrará además este efecto adverso en la hoja de datos respectiva.

Debido al alcance del estudio, no realizaremos más visitas.

MANEJO DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO.

Hipótesis del estudio.

Para efectos de este estudio, se manejara una hipótesis bilateral.

Hipótesis nula:

La profilaxis con bicarbonato da iguales resultados que la hidratación con solución salina normal al 0.9% en la prevención de nefropatía por contraste.

Hipótesis alterna:

La profilaxis con bicarbonato es superior que la hidratación con solución salina normal al 0.9% en la prevención de nefropatía por contraste.

Tamaño de la muestra

Utilizando el software estadístico disponible en la pagina web www.openepi.com, con un poder 1-Beta del 80%, y un error alfa del 5% para una hipótesis bilateral, utilizando el Odds ratio de 0.52 obtenido en el estudio de Meier, con la formula de Kelsey se obtiene un tamaño muestral de 1061 pacientes en cada grupo, 2122 pacientes en total.

Registro y análisis de los datos.

Los datos serán registrados en la base de datos especifica para el estudio mediante el programa estadístico SPSS por el estadístico de la Unidad de investigación quien hará las funciones del comité independiente de monitoreo de datos y serán analizados en conjunto con investigadores para los resultados finales.

Si existieran diferencias significativas entre la población en estudio, se realizaran subgrupos de análisis para controlar dichas variables. Asimismo, a priori estará establecida la estratificación de los pacientes en dos grandes categorías principales: con factores de riesgo y sin factores de riesgo.

Los pacientes serán analizados por intención de tratar. Se harán dos análisis intermedios: uno a mediados del mes de noviembre del 2010, con un nivel de significancia de 0.02, otro al alcanzar la mitad de la muestra con un nivel de significancia de 0.02 y el análisis final.

Se rechazara la hipótesis nula si se consigue una reducción de la incidencia de la nefropatía inducida por contraste mediante el uso de bicarbonato de sodio, con un valor de $P \leq 0.05$.

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

El Dr. Cristian Romero estará vigilante de la observancia al protocolo aprobado por el CEIC-HNR. Además el paso de los datos de los formularios de recolección de datos a la base de datos digital será verificado por el estadístico y uno de los investigadores. La Unidad de Investigación hará monitoreo de concordancia de los datos en los FRD y los documentos fuentes, para dar cumplimiento a las Buenas Practicas clínicas.

RESULTADOS ESPERADOS DEL ESTUDIO

Se espera que los resultados del estudio determinen si el bicarbonato de sodio reduce la incidencia de la nefropatía inducida por contraste.

Diseminación de los resultados:

Los resultados se presentaran el Hospital Nacional Rosales, en un congreso para tal fin, con otro trabajo de investigación. Y se intentaran publicar los resultados en una revista indexada para que sea de conocimiento general como un aporte al avance de la medicina.

Cronograma del proyecto:

Mayo-Septiembre: elaboración del protocolo de estudio.

Septiembre: sometimiento a evaluación ética.

Octubre: inicio de reclutamiento de los pacientes.

ÉTICA

Se someterá el estudio a evaluación de ética al Comité de ética de investigación clínica del Hospital Nacional Rosales.

Se solicitara consentimiento informado a los pacientes que participen en el estudio.

El estudio se desarrollara en cumplimiento de la Declaración de Helsinki versión 2004.

Referencias.

1. Rudnick, MR, Goldfarb, S, Wexler, L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254
2. Sandler, CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer?. *N Engl J Med* 2003; 348:551.
3. Detrenis, S, Meschi, M, Musini, S, Savazzi, G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1542
4. Persson, PB, Hansell, P, Liss, P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:14
5. Agmon, Y, Peleg, H, Greenfield, Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94:1069
6. Weisberg, LS, Kurnik, PB, Kurnik, BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41:1408
7. Cantley, LG, Clark, BA, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44:1217
8. Russo, D, Minutolo, R, Cianciaruso, B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1451
9. Pflueger, A, Larson, TS, Nath, KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1275.
10. Wang, A, Holcslaw, T, Bashore, TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675
11. Heyman, SN, Rosen, S, Rosenberger, C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:288.
12. Heinrich, MC, Kuhlmann, MK, Grgic, A, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235:843.
13. Yoshioka, T, Fogo, A, Beckman, JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41:1008
14. 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; 191:376

15. Barrett, BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
16. Rudnick, MR, Berns, JS, Cohen, RM, Goldfarb, S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism — A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713.
17. Mehran, R, Aymong, ED, Nikolsky, E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393.
18. Merten, Gregory. Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA* 2004;291:2338-2334.
19. Kunadian, V, Zaman, Asfar. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trial, *European journal of radiology* 2009; 12:15.
20. Brar, SS, Shen, AY, Jorgensen, MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300:1038.
21. Maioli, M, Toso, A, Leoncini, M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:599.
22. Vasheghani-Farahani, A, Sadigh, G, Kassaian, SE, et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:610.
23. Brar, SS, Hiremath, S, Dangas, G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1584.
24. Joannidis, M, Schmid, M, Wiedermann, CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120:742.
25. Hoste, E; de Waele, J. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 747–758.
26. Kanbay, M; Kovic, A. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol* (2009) 41:617–627.
27. Meier, P; Tamura, A. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Medicine* 2009, 7:23

28. Nathaneen, S; Singh, S. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 53, No 4 (April), 2009: pp 617-627.
29. Zoungas, S; Ninomiya, T. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimen for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2009;151:631-638.