

# IODIXANOL

## Selección de contrastes iodados en pacientes de riesgo de nefropatía

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Severo Ochoa)  
Fecha 14/11/07

Este informe es una actualización sobre los informes de iodixanol que existen en la página web de GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <http://genesis.sefh.es/>. Dado que en algunos epígrafes no ha habido modificaciones, remitimos al lector a los informes publicados por otros hospitales en la citada página.

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Iodixanol

**Indicación clínica solicitada:** Prevención de nefropatía por contraste radiológico

**Autores / Revisores:** Benito García

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr.

**Servicio:** Radiología

**Justificación de la solicitud:** Utilización en pacientes con función renal alterada que van a ser sometidos a pruebas diagnósticas con administración de contraste iodado.

**Fecha recepción de la solicitud:** 2/08/2007

**Petición a título:** Colectivo del Servicio

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Ver informes previos de GENESIS

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1. Mecanismo de acción

4.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

4.3. Farmacocinética

Ver informes previos de GENESIS.

### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

El iodixanol es un contraste radiológico que pertenece a la familia de contrastes iso-osmolares (CIO), caracterizados por una menor osmolalidad respecto al conocido grupo de contrastes de baja osmolalidad (CBO). Ha sido propuesto por algunos autores como el cabeza de esta nueva serie de contrastes cuya principal ventaja es la de una pretendida menor nefrotoxicidad que los CBO (1).

La descripción de las principales características de los CIO y CBO puede observarse en la Tabla 1 (2). En cuanto al iodixanol, se trata de un dimero no iónico cuya osmolalidad no alcanza los 300 mOsm/kg, y al contrario que sus congéneres presenta una elevada viscosidad.

**Tabla 1. Propiedades de los medios iodados de contraste radiológicos\***

Tipo contraste	Estructura	Fármaco	Osmolalidad (mOsm/kg)	Viscosidad (cps a 37°C)
Iso osmolalidad (Muy baja osmolalidad)	Dimero no iónico	Iodixanol (Visipaque®)	290	11,4
		Iotrolan	320	8,1
Baja osmolalidad	Dimero iónico	Ioxaglato meglumina Ioxaglato + sódico (Hexabrix®)	580	7,5
		Monomero no iónico	Iopamidol (iopamiro®)	616
		Iohexol (Omnigraf®, Omnipaque®, Omnitrast®, genericos)	640	6,3
		Ioversol (Optiray®)	645	5,5
		Iopromida (Clarograf®)	610	4,6
		Iobitridol (Xenetix®)	nd	nd
		Iomeprol (Iomeron®)	nd	nd

\*Modificado de Pannu et al (3). nd = no disponible

Hay ciertas propiedades físico-químicas de los contrastes que pueden jugar un papel en la nefrotoxicidad de los mismos (3) y por ello, se detallan más en profundidad.

### *Osmolalidad*

Viene determinada por la relación de los átomos de yodo respecto a las partículas activas osmóticamente. En la actualidad, se discute mucho sobre el papel de la osmolalidad en la incidencia de la nefropatía inducida por contrastes. Se ha argumentado que los CIO son menos nefrotóxicos que los CBO en base al siguiente mecanismo: La diuresis osmótica inducida por estos últimos es generalmente mayor que la producida por los CIO y puede aumentar el aporte distal de sodio, aumentando a su vez, el trabajo a nivel medular e induciendo hipoxia o depleción de volumen con posterior activación de hormonas vasorreguladoras. Si están alterados los mecanismos vasorreguladores, como ocurre en la diabetes mellitus o en la insuficiencia renal, se produce con más frecuencia el efecto. Por el contrario, ha sido publicada recientemente una revisión sistemática que sugiere que otros factores diferentes de la osmolalidad juegan un papel significativo en el desarrollo de la nefrotoxicidad, al menos para los agentes con osmolalidades inferiores a 800 mOsm/kg (4).

Todo este debate no es nuevo. En el pasado, también existió cierta polémica sobre la mayor nefrotoxicidad de los contrastes de alta osmolalidad (diatrizoato, iotalamato) frente a los CBO. Pero en este caso, un metaanálisis incluyendo 5.146 pacientes en 31 ensayos fue concluyente al demostrar que los CBO estaban asociados a una menor incidencia de nefrotoxicidad (OR=0,61) (5). Los contrastes de alta osmolalidad no se recomiendan para su uso en pacientes con función renal alterada.

#### *Naturaleza iónica*

Este aspecto también es controvertido. Aunque algunos estudios no mostraron diferencias en las tasas de nefropatía con los contrastes iónicos y no iónicos, un análisis post hoc de un estudio mostró que en pacientes con enfermedad renal preexistente eran menos propensos a desarrollar nefrotoxicidad cuando se utilizaban contrastes no iónicos (6).

#### *Viscosidad*

La viscosidad del contraste puede jugar un papel adicional al favorecer la disminución de la tasa de filtración glomerular y la del flujo sanguíneo medular. Ello es debido a una disminución en el tiempo de tránsito de estos agentes en los túbulos renales y a un posterior aumento en la presión intratubular. Los estudios en modelos animales sugieren que los contrastes con altas viscosidades pueden producir nefropatía (7), aunque no se ha publicado ningún ensayo clínico que corrobore esta afirmación

#### *Volumen del contraste*

Se ha sugerido una relación entre el volumen de contraste administrado y el desarrollo de nefropatía. Taliercio et al (8) demostraron, en un estudio retrospectivo en 139 pacientes con insuficiencia renal (Crs  $\geq$  2 mg/dl), que la administración de  $\geq$  125 ml de contraste resultó ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de nefropatía. Estos resultados han sido corroborados por otros estudios (9). Incluso pequeños volúmenes de contraste se han asociado con un aumento en el riesgo de nefropatía. También hay estudios en los que esta asociación no ha podido demostrarse (10).

## **5. EVALUACION DE LA EFICACIA**

Según la Asociación Canadiense de Radiólogos, la nefropatía por contraste es un evento que cursa con una disminución aguda en la función renal y que ocurre a las 24-48 horas tras la administración del contraste radiológico. La variable más ampliamente utilizada para valorar este efecto es un incremento de la Crs superior al 25% sobre el valor basal posterior a la administración del contraste y que no tiene una explicación alternativa. El máximo en la Crs aparece 2-3 días tras el contraste y retorna al valor basal en los siguientes 14 días, sin embargo, algunos pacientes progresan a insuficiencia renal aguda y requieren diálisis.

En otros muchos estudios también se define como un aumento en la creatinina sérica entre las 24 y 48 horas después de la administración del contraste en al menos 0,5 mg/dl.

Más de una docena de estudios han evaluado la incidencia de nefropatía por contraste radiológico. Algunos de estos estudios son retrospectivos que analizan las bases de datos de hospitales, mientras que otros son estudios prospectivos de pacientes sometidos a procedimientos radiológicos. La incidencia en estos estudios es muy variable, desde un 3,1 – 31 %. Una revisión de los estudios más representativos durante los últimos 30 años ha sido realizada recientemente (11).

Evidentemente, uno de los factores más importantes para la aparición de nefropatía por contrastes es el grado de funcionalidad renal. Los estudios realizados demuestran que en pacientes con función renal normal no existen diferencias significativas en el riesgo de aparición de nefropatía y que las diferencias son más evidentes en pacientes de riesgo. Los factores de riesgo que influyen en el aumento del riesgo de nefrotoxicidad pueden observarse en la Tabla 2.

**Tabla 2. Factores de riesgo para la nefrotoxicidad por contraste radiológico (12).**

---

#### **Principales factores de riesgo**

Insuficiencia renal crónica pre-existente

Diabetes

Bajo gasto cardiaco

Edad

Depleción de volumen extracelular

Utilización de agentes nefrotóxicos (aminoglucósidos, AINEs)

#### **Otros factores de riesgo significativos**

Proteinuria

Sexo masculino

Dopamina

Uso concomitante de nefrotóxicos (ciclosporina, platino. Antivirales, IgG)

Mieloma múltiple

---

### **5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

La incidencia de nefropatía por contraste se ha estudiado en dos tipos de poblaciones, una de bajo riesgo con función renal normal y otra de alto riesgo con función renal previa alterada. Se ha visto que la incidencia de nefropatía es mayor en pacientes de riesgo. Así por ejemplo, Gruberg et al analizaron el resultado de la intervención percutánea coronaria en 439 pacientes con insuficiencia renal ( $Cr_{s} > 1,8$  mg/dl) y observaron que el 37% de los pacientes desarrollaron nefropatía por el contraste ioxaglato de meglumina, una incidencia mucho mayor de la esperada en pacientes con función renal normal. (9). La mortalidad en el hospital fue del 14,9%.

En otro estudio, Becker et al valoraron el uso de iodixanol en 100 pacientes con insuficiencia renal ( $Cr_{s} > 1,8$  mg/dl) a los que se les realizó un TAC. 40 pacientes eran

mayores de 70 años y 16 tenían diabetes. A todos los pacientes se les sometió a hidratación previa 1 hora antes del procedimiento. Se produjo nefropatía por contraste en el 9% de los pacientes. En 7 de ellos el efecto fue transitorio y la función renal retornó al valor basal tras el séptimo día (13).

### ***5.1.1. Estudios en pacientes con función renal normal***

#### **Iodixanol vs. Ioxaglato**

Uno de los primeros estudios comparó el efecto del iodixanol, frente a ioxaglato y iomeprol, sobre la función renal de 30 pacientes sometidos a angiografía abdominal. No se observaron diferencias en la reducción del aclaramiento de creatinina entre los 3 contrastes (14).

Sin embargo, el estudio más importante fue realizado por Liss et al en 57.925 pacientes que recibieron bien iodixanol o ioxaglato en procedimientos coronarios (15). La incidencia de fallo renal fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron iodixanol (1,7%) que ioxaglato (0,8%) ( $p < 0,001$ ). Además, en los subgrupos de pacientes diabéticos o con insuficiencia renal previa, el riesgo de neuropatía fue también superior con iodixanol.

#### **Iodixanol vs Iopromida**

En un estudio prospectivo, doble – ciego en el que se incluyeron 221 pacientes con función renal normal sometidos a angiografía coronaria. La incidencia de nefropatía valorada por una disminución del aclaramiento de creatinina fue del 22% en el grupo de la iopromida frente al 19,7% en el grupo del iodixanol. Los autores concluyen que los CIO y CBO tienen la misma incidencia de nefropatía (16).

Sin embargo, otro estudio, no aleatorizado ni doble ciego, mostró diferencias en la incidencia de nefropatía en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea tras aplicar iodixanol o iopromida (4,7 vs 22,3 %) (17).

### ***5.1.2. Estudios en pacientes con función renal previa alterada***

#### **Iodixanol vs Iohexol**

Chalmers et al, evaluaron la incidencia de nefrotoxicidad por iodixanol frente a iohexol en 124 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a angiografía periférica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de nefropatía tomando como criterio principal de evaluación un incremento del 25% en la creatinina sérica (18). Solo se llegaron a demostrar diferencias cuando se empleó como criterio el incremento en el 10% de la Crs durante la primera semana tras la angiografía (15% iodixanol frente al 31% iohexol). Los autores sugieren que iodixanol tiene menos impacto que el iohexol sobre la función renal. Una tabla comparativa de los resultados puede extraerse del informe del Hospital Virgen del Rocío publicado en GENESIS.

El estudio de Aspelin et al, conocido como estudio NEPHRIC, se realizó en 135 pacientes de alto riesgo con Crs superiores a 1,5 mg/dl mostró superioridad del iodixanol frente al iohexol. La variable principal de valoración fue el incremento máximo en la Crs durante los 3 días tras la angiografía. En el grupo del iohexol este incremento fue de 0,55 mg/dl frente a un 0,13 en el grupo del iodixanol ( $p=0,001$ ). Como variable secundaria de valoración se escogió, entre otras, el incremento absoluto en la Crs de 0,5 mg/dl. La incidencia de este evento fue del 3% y 26% para el iodixanol y iohexol, respectivamente. En este estudio multicéntrico doble ciego, los pacientes tenían al menos dos factores de riesgo de nefropatía por contraste, diabetes e insuficiencia renal (19). Una tabla comparativa puede extraerse de los informes publicados por GENESIS de este fármaco por otros hospitales.

El estudio NEPHRIC (19) parece no tener graves defectos de diseño, aunque se le ha criticado que existían diferencias basales entre ambos grupos en variables que no se ha considerado ser significativas como la duración de la diabetes mellitus. Aunque no se controló adecuadamente la hidratación, se observó que en ambos grupos no había diferencias significativas en el volumen ingerido entre ambos.

Algunos autores sostienen que las diferencias entre ambos contrastes son debidas a que el iohexol es uno de los contrastes con mayor incidencia de nefrotoxicidad (20).

### **Iodixanol vs Ioxaglato**

El estudio RECOVER examinó la incidencia de nefropatía del iodixanol frente al ioxaglato en pacientes con insuficiencia renal ( $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) sometidos a angiografía coronaria (21). El estudio fue diseñado de forma prospectiva, aleatorizada en 300 adultos. La variable principal de valoración fue un incremento en la Crs  $\geq 25\%$  o un aumento  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  en la Crs. La incidencia fue significativamente más baja con iodixanol (7,9%) que con ioxaglato (17%) ( $p=0,0021$ ;  $\text{OR}=0.415$ ). Esta más baja incidencia se demostró también en pacientes con insuficiencia renal grave o diabetes (21). La tabla resumen de este estudio ha sido publicada en el informe del Hospital Virgen del Rocío.

Diferentes autores han criticado el diseño de RECOVER. En primer lugar, existían discrepancias con en el número de pacientes del ensayo con los publicados en los congresos previos a la publicación, y luego había otros aspectos importantes como el que no se realizara un análisis por intención de tratar, que la edad era mayor en el grupo del ioxaglato y que no se evaluó el estado de hidratación previo (22) (23).

Otros autores han advertido que cuando se toma como variable de valoración el aumento en la Crs  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  o  $\text{Crs} \geq 1 \text{ mg/dl}$  (en vez del endpoint combinado con el aumento del 25% de la Crs basal) las diferencias no son estadísticamente significativas (24). Otra diferencia que puede ser importante es la naturaleza iónica del ioxaglato y la no iónica del iodixanol.

### **Iodixanol vs Iobitridol**

Briguori et al evaluaron la nefrotoxicidad del iodixanol frente al iobiditrol en 225 pacientes con insuficiencia renal crónica ( $\text{Crs} > 1,5 \text{ mg/dl}$  o  $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

El evento se produjo en el 3,5 % de los pacientes tratados con iobitridol frente al 2,7% de los pacientes con iodixanol ( $p=1$ ). La nefrotoxicidad del medio iso-osmolal fue similar al de baja osmolalidad (25).

### **Iodixanol vs Iopamidol**

Barret et al, estudiaron la incidencia de nefropatía en 166 pacientes con insuficiencia renal (Cr<sub>s</sub> media 1,6 mg/dl) que se sometieron a procedimientos de tomografía computerizada. Se comparó iodixanol frente a iopamidol de forma randomizada, doble ciego y en grupos paralelos. Se observó nefropatía, definida como un aumento mayor o igual de un 25% en la Cr<sub>s</sub>, en el 4% de los pacientes a los que se la administró iopamidol y en el 4% también de los pacientes que recibieron iodixanol (26).

Otro reciente estudio, el CARE, se llevó a cabo de forma aleatorizada y doble ciego en pacientes con insuficiencia renal crónica (Cl<sub>cr</sub> entre 20 y 59 ml/min) que se sometieron a angiografía cardiaca o intervención coronaria percutánea con iodixanol (204 pacientes) o iopamidol (210 pacientes). La variable principal de valoración fue el incremento en Cr<sub>s</sub>  $\geq 0,5$  mg/dl. La nefropatía se presentó en el 4,4% y en el 6,7% de los pacientes que recibieron iopamidol o iodixanol, respectivamente. Los autores concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos contrastes.

### **Iodixanol vs Iopromida**

Un estudio en pacientes sometidos a cateterización cardiovascular en presencia de insuficiencia renal grave (Cr<sub>s</sub> > 2,5) comparó iodixanol (27 pacientes) frente a controles históricos de pacientes que recibieron iopromida (27 pacientes). La Cr<sub>s</sub> a los 3 meses del procedimiento fue similar, sin embargo, la Cr<sub>s</sub> a los 6 meses fue menor para el grupo del iodixanol (2.7 $\pm$ 0.3 vs 4.2 $\pm$ 0.5 mg/dl,  $p = 0.017$ ) (27).

## **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

### **Metaanálisis**

Hay estudio que analiza la seguridad renal del iodixanol comparada con los CBO. Recoge datos de 2727 pacientes pertenecientes a 16 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados. La variable de valoración fue el aumento máximo en la Cr<sub>s</sub> sobre el nivel basal y la incidencia de nefropatía postprocedimiento. En cuanto al máximo de Cr<sub>s</sub> a los 3 días del tratamiento, el resultado favorece al grupo del iodixanol frente al grupo de CBO (0,06 mg/dl vs 0,10 mg/dl,  $p < 0,001$ ). En relación al incremento de la Cr<sub>s</sub>  $\geq 0,5$  mg/dl tras los tres días de administración del contraste, ocurrió de forma menos frecuente en el grupo del iodixanol que en el grupo de CBO (1,4% vs 3,5%,  $p < 0,001$ ). La tabla resumen según la metodología GENESIS ha sido publicada en el informe del H. Virgen del Rocío.

Ha habido críticas en cuanto al diseño y ejecución del metaanálisis. Unos autores argumentan que la mayor parte de los pacientes del grupo de CBO recibieron un preparado iónico (789 pacientes, 58,7%) y que solo se incluyeron 69 pacientes que recibieron iopamidol (5,1%), contraste que parece ser el más seguro de los CBO (28). Además, en el metaanálisis se encontró que solo el 18,3 % de los pacientes incluidos

tenían Crs final medida a partir del tercer día, y que la nefropatía fue definida como un incremento en la Crs 48 a 72 h después del procedimiento radiológico.

Solomon realiza una revisión sistemática con el propósito de averiguar si los CIO están asociados con una menor nefrotoxicidad si se comparan con los CBO (4). Revisa 17 estudios que cumplieran unos criterios muy seleccionados. Analiza 1365 pacientes y el riesgo de nefropatía fue comparado mediante un modelo multivariante de regresión logística. Tanto el iopamidol como el iodixanol mostraron un riesgo significativamente menor de nefropatía que el iohexol. Por otro lado, el iodixanol no parece ser significativamente menos nefrotóxico que iopamidol.

#### 5.4.- Evaluación de fuentes secundarias

##### Guías de Sociedades Radiológicas

La Sociedad Española de Diagnóstico por imagen del abdomen SEDIA <http://www.sedia.es/> junto con la Sociedad Europea de radiología Urogenital ESUR ha publicado la Guía SEDIA-ESUR sobre seguridad de los medios de contraste. Recomiendan utilizar indistintamente CIO o CBO.

La Canadian Association of Radiologist <http://www.car.ca/>, ha publicado en 2007 la Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy <http://www.car.ca/en/about/standards/library/Nephropathy.pdf>. Una de las medidas preventivas de la nefropatía que aconseja es:

*“Use iso-osmolar or low-osmolar Contrast Media in patients with GFR below 60 mL/min. High osmolar contrast should be avoided in patients with renal impairment”.*

En el apartado de selección de contrastes dice textualmente lo siguiente:

*“The Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography (NEPHRIC) study showed that the use of the iso-osmolar agent iodixanol (Visipaque®) reduces the incidence of CIN in high risk diabetic patients when compared with low-osmolar CM such as iohexol (Omnipaque®). The evidence from this well controlled randomized study shows a clear difference in nephrotoxicity between the different products. Based on available evidence, many radiology departments currently using iohexol (Omnipaque®) will opt for iodixanol (Visipaque®) in high risk patients, especially those with GFR<30.). However, all other low-osmolar agents are not identical, and characteristics other than osmolarity may play a role in nephrotoxicity. Pooled data from various non-comparative trials, in patients with varying levels of renal risk suggest no significant differences in nephrotoxicity between iodixanol (Visipaque®) and other low-osmolar agents such as iopamidol (Isovue®) and iopromide (Ultravist®). Further comparative studies are therefore needed to determine if there is a benefit of iso-osmolar agents over other low-osmolar agents in high-risk patients”.*



## Publicaciones médicas

Las recientes revisiones de las revistas JAMA (3) y Circulation (29) siguen la misma estrategia en cuanto a la selección de contrastes.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Ver informes previos de GENESIS

### 7. EVALUACIÓN ECONOMICA

Ver informes previos de GENESIS

### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

#### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La nefropatía por contraste radiológico es un problema importante en las organizaciones sanitarias. En la prevención de la misma es probable que tenga más impacto el establecer un protocolo o seguir las guías publicadas que la propia selección del fármaco. Aún así, a la hora de utilizar un contraste hay que señalar que iodixanol es un agente útil en la prevención de nefropatía por contraste radiológico. Sin embargo, su pretendido efecto de clase de mejor perfil nefrológico que los CBO no está resuelto. Los hallazgos dispares en los resultados cuando se comparan con los CBO sugieren que la nefrotoxicidad no es igual dentro de los mismos. También el pobre control de las variables relevantes hace que existan estas diferencias.

Se propone formar un Grupo de Trabajo que elabore el protocolo de prevención de neuropatía por contraste en el Hospital

#### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

El iodixanol se aprueba como Equivalente Terapéutico del Iopamidol, contraste que está bajo concurso público de adquisición en nuestro hospital.

#### EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 14/11/2007

Fecha de notificación:

21/11/2007

“Decisión adoptada por la CFyT” : Aprobación como equivalente terapéutico.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- (1) Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003; 348(6):551-553.
- (2) Stacul F. Current iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11(4):690-697.
- (3) Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295(23):2765-2779.
- (4) Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68(5):2256-2263.
- (5) Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171-178.
- (6) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-261.
- (7) Lancelot E, Idee JM, Couturier V, Vazin V, Corot C. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of Nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 1999; 19(5):341-346.
- (8) Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104(4):501-504.
- (9) Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5):1542-1548.
- (10) Tadros GM, Malik JA, Manske CL, Kasiske BL, Dickinson SE, Herzog CA et al. Iso-osmolar radio contrast iodixanol in patients with chronic kidney disease. *J Invasive Cardiol* 2005; 17(4):211-215.
- (11) Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6):i2-10.
- (12) Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(6):1463-1471.
- (13) Becker CR, Reiser MF. Use of iso-osmolar nonionic dimeric contrast media in multidetector row computed tomography angiography for patients with renal impairment. *Invest Radiol* 2005; 40(10):672-675.

- (14) Murakami R, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K. Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1998; 39(4):368-371.
- (15) Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70(10):1811-1817.
- (16) Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006; 66(5):322-330.
- (17) Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, Margheri M, Comeglio M, Nicolaci L et al. Contrast-induced nephropathy in urgent coronary interventions. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(10):737-741.
- (18) Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72(859):701-703.
- (19) 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(6):491-499.
- (20) Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol* 2006; 41(8):651-660.
- (21) Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(5):924-930.
- (22) Deray G. Visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(15):1668-1670.
- (23) Persson P, Liss P, Hansell P. Evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(15):1668-1669.
- (24) Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115(25):3189-3196.
- (25) Briguori C, Colombo A, Airoidi F, Morici N, Sangiorgi GM, Violante A et al. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2005; 68(5):2250-2255.
- (26) Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease

undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006; 41(11):815-821.

- (27) Hsieh YC, Liu TJ, Liang KW, Her HY, Lin WW, Wang KY et al. Iso-osmolar contrast medium better preserves short- and long-term renal function after cardiovascular catheterizations in patients with severe baseline renal insufficiency. *Int J Cardiol* 2006; 111(1):182-184.
- (28) Detrenis S, Meschi M, Savazzi G. Contrast nephropathy: isosmolar and low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(8):922-923.
- (29) Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113(14):1799-1806.