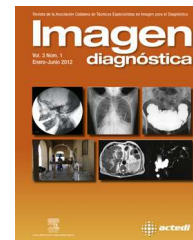




Imagen diagnóstica

www.elsevier.es/imagendiagnostica



ARTÍCULO BREVE

Modificación cualicuantitativa de estudios dinámicos renales por interacción con medios de contraste iodado



Mariano Gastón Portillo*, Fiorella Carla Tesán, Marcela Beatriz Zubillaga
y María Jimena Salgueiro

Laboratorio de Radioisótopos, Departamento de Físico-Matemática, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 6 de diciembre de 2014; aceptado el 7 de febrero de 2015
Disponible en Internet el 1 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Medios de contraste;
Interacción
farmacocinética;
Renograma;
Imágenes en
pequeños animales;
Medicina nuclear

KEYWORDS

Contrast media;
Pharmacokinetic
interaction;
Renogram;
Small animal imaging;
Nuclear medicine

Resumen El estudio reporta la modificación de los estudios dinámicos renales con radioisótopos (EDRR) en animales control después de la administración de medios de contraste iodado (MCI). Se realizó EDRR con ^{99m}Tc -DTPA (37MBq) en ratas ($n=9$, Sprague Dawley) adquiriendo un cuadro/s durante el primer minuto y luego un cuadro/15 s, completando los 30 min. Una semana después se repitió el EDRR una hora después de la administración intravenosa de MCI. Los resultados mostraron que las curvas basales se encontraban dentro de los patrones normales esperados, TMAX $3,1 \pm 1,8$ min, T50%Mx $7,25 \pm 1,90$ min y valores de función renal relativa (FRR) normales, $50,0 \pm 4,3\%$. Las curvas post-MCI mostraron cambios cualicuantitativos como prolongación del TMAX hasta 12 min, la fase de eliminación compatible con un patrón obstructivo y la FRR se mantuvo dentro del rango normal. En conclusión, el MCI interfirió con la función renal normal como se demuestra en el EDRR.

© 2014 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Quali-quantitative modification of the radionuclide basic renogram after the administration of iodine contrast media

Abstract The study presents a modification of the radionuclide basic renogram (RBR) in control animals after the administration of iodine contrast media (ICM). Sprague-Dawley rats ($n=9$) were used to perform RBR with ^{99m}Tc -DTPA (37 MBq) under control conditions. Dynamic studies were acquired taking 1 frame/1 second during the first minute, and then one frame/15 s up to 30 min. After one week, we repeated the RBR but this time it was performed one hour after the intravenous administration of ICM. The results showed that RBR under control conditions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianogportillo@gmail.com (M.G. Portillo).

displayed functional curves with the expected normal patterns: mean TMAX of 3.1 ± 1.8 min, T50%Mx of 7.25 ± 1.90 min, and normal relative renal functions of $50.0 \pm 4.3\%$. Changes that affected functional curves after ICM administration were TMAX of 12 min, and the elimination phase was significantly prolonged while relative renal function remained normal. In conclusion, ICM interfered with normal renal function as demonstrated in RBR.

© 2014 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Existen diversos ámbitos en los cuales se utilizan medios de contraste y radiofármacos de manera simultánea. Por ejemplo, los controles de salud que se realizan a los pacientes oncológicos suelen requerir estudios de Medicina Nuclear como la centellografía ósea con ^{99m}Tc -MDP o la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -FDG de manera asociada con otras técnicas diagnósticas como la tomografía computarizada (TC) con contraste yodado intravenoso entre otras. La optimización de las prácticas multimodales con equipos híbridos PET-TC, PET y resonancia magnética nuclear (PET-RMN) y tomografía de emisión de fotón único y TC (SPECT-TC) también pone de manifiesto este hecho, pues la utilización de contraste yodado aumenta la sensibilidad y especificidad de dichos métodos diagnósticos¹, sobre todo a nivel de cuello, donde poder diferenciar estructuras vasculares de otras, es de vital importancia.

Por otro lado, el advenimiento y desarrollo de la imagenología para pequeños animales también incluye a los equipos híbridos entre las herramientas que hoy se encuentran al alcance de la investigación preclínica. En este sentido, la utilización simultánea de sondas para diferentes modalidades brinda un amplio espectro de posibilidades para la puesta en marcha de protocolos de investigación²⁻⁴.

La afectación que produce el contraste yodado en la función renal está ampliamente reportada en la imagenología en humanos, sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedades como diabetes mellitus, nefrouropatías y tumores productores de catecolaminas, entre otras⁵⁻⁷. Asimismo, también se han reportado interacciones farmacológicas entre medicamentos convencionales y medios de contraste yodado⁸. Sin embargo, esto no es así para el caso de los medios de contraste y los radiofármacos.

Es por ello por lo que el objetivo de nuestro trabajo de investigación fue estudiar la *performance* de los estudios dinámicos renales con radioisótopos (EDRR) en animales control a los que previamente se les administró un medio de contraste yodado por vía intravenosa.

Materiales y métodos

Animales

Se utilizaron 9 ratas sanas controles de la cepa Sprague Dawley (hembras, peso promedio 250 ± 26 g). Los animales fueron anestesiados previamente al comienzo de los

estudios imagenológicos con la mezcla de quetamina/xilacina en dosis estándar por kilo de peso⁹.

Los procedimientos realizados en los animales estuvieron de acuerdo con las recomendaciones internacionales del Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research British Journal of Cancer del 2010. Asimismo, los protocolos realizados fueron aprobados por el Comité de Ética para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (EXP-FYB N°53406/2013).

Radiofármaco

Se radiomarcó el ^{99m}Tc -DTPA (Nefrotec®, Tecnonuclear S.A.) con el eluido de un generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (Laboratorios Bacon S.A.I.C.) y se realizó el control de calidad según las especificaciones del fabricante.

La administración del radiofármaco se realizó en bolo en una dosis de 37 MBq, por una venopunción realizada en la vena lateral de la cola de cada animal.

Protocolo de trabajo

En la primera semana del protocolo se realizó el EDRR basal a cada uno de los individuos involucrados en el estudio. Para ello, se ubicó a cada animal en posición ventral sobre el colimador de la cámara gamma para estandarizar su posición. La adquisición de las imágenes comenzó unos segundos antes de que fuera administrado el radiofármaco de manera que se capturase el flujo de radiofármaco desde su instante cero de administración lo que permitirá valorar correctamente el pasaje del ^{99m}Tc -DTPA por los grandes vasos; esto es indispensable para obtener la fase de perfusión de la curva renográfica.

En la segunda semana del protocolo se repitió el EDRR en las mismas condiciones en las que fue realizado el estudio basal, pero una hora antes del inicio se administró por vía intravenosa iopamidol 75,5%, contraste yodado comercial no iónico (Opacril 370, Laboratorios Bacon S.A.I.C.) en dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa.

Imágenes y equipamiento

Las imágenes fueron adquiridas en una cámara gamma planar (Ohio Nuclear®, modelo Sigma 420) de campo chico equipada con colimador de alta resolución. El protocolo de adquisición de EDRR consistió en registrar las

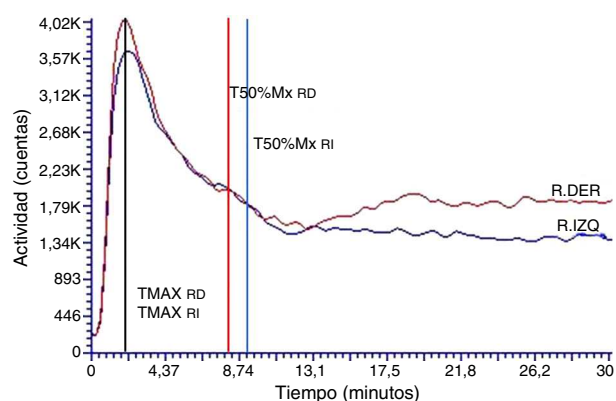


Figura 1 Curva renográfica basal normal.

Curvas renográficas de patrón normal para ambos riñones. El tiempo al pico de las curvas (TMAX) y el T50%Mx de la fase de eliminación se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

imágenes durante 30 min totales diferenciando 2 etapas: un cuadro/s durante el primer minuto para construir la curva correspondiente a la fase de perfusión renal y luego un cuadro/15 s por el resto de la adquisición para construir la curva renográfica integral que abarca la totalidad de la adquisición.

Las imágenes obtenidas fueron analizadas en un software (Alfanuclear® IM512P) dedicado para animales. Se utilizaron 2 protocolos de procesamiento semiautomáticos que permitieron la evaluación de la curva de la fase de perfusión renal y la curva renográfica integral, por separado.

Sobre las curvas renográficas obtenidas se calcularon diferentes parámetros característicos^{10,11}. Los resultados expresados como TMAX reflejan el tiempo en el cual la curva renográfica alcanza su valor máximo expresado en cuentas a lo largo del tiempo. Aquellos expresados como T50%Mx representan el tiempo que tarda la curva renográfica en alcanzar la mitad de su valor máximo y los valores expresados como función renal expresan la función renal relativa y fueron calculados por la relación de las áreas debajo de cada curva entre los límites de integración. En todos los casos los

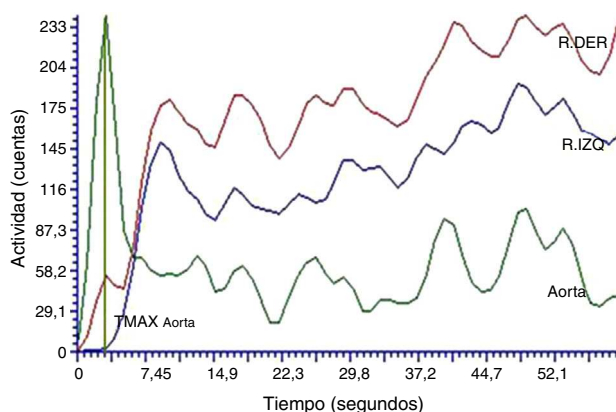


Figura 2 Curva de perfusión normal.

Curva de la fase de perfusión renal correspondiente a los primeros 60 s de adquisición del EDRR. Representación gráfica del comportamiento hemodinámico vascular.

Tabla 1 Resultados del análisis de las curvas renográficas basales y postadministración de MCI

	Basal	Postiodo
TMAX ^a (min)	2,0-3,3	2,0-12,0
T50%Mx (min)	7,2 ± 1,9	> 30
Función renal relativa (%)	50,0 ± 4,3	50,0 ± 5,8
Tiempo aorta (s)	5,5 ± 1,0	4,0 ± 0,1

^a Expresado en rango.

resultados se expresan como media y desviación estándar del grupo de datos.

Resultados

Estudios dinámicos renales con radioisótopos basales

Las curvas renográficas permiten diferenciar las 3 fases típicas de perfusión, función y eliminación características de estos estudios junto con las pendientes respectivas esperadas de cada una de las etapas (fig. 1). Particularmente, aquellas curvas construidas a partir de los datos obtenidos en los primeros 60 s, correspondientes a la fase de perfusión renal, mostraron picos pronunciados en las respectivas curvas aórticas. Esto pone en evidencia la llegada del radiofármaco a la arteria aorta en tiempos cortos posteriores a la inyección de $5,5 \pm 1,0$ s. Por otro lado, también se verifican las curvas renales ascendentes para ambas siluetas renales (fig. 2). Los parámetros característicos calculados sobre la curva renográfica integral revelaron que el TMAX resultó de $3,1 \pm 1,8$ min, indicando el comienzo de la fase de eliminación, el T50%Mx promedió los $7,25 \pm 1,90$ min y la función renal relativa en todos los animales se encontró dentro de los valores normales para cada riñón $50,0 \pm 4,3\%$ ¹¹ (tabla 1).

De todos los estudios adquiridos, el análisis de la curva renográfica obtenida para uno de los individuos del grupo

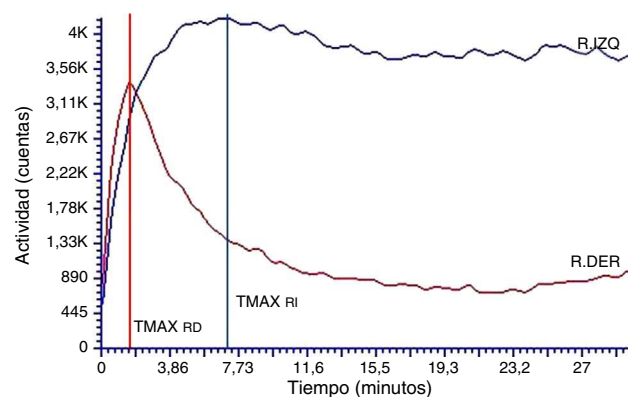


Figura 3 Curva renográfica basal con patrón de eliminación alterado para el riñón izquierdo.

La curva renográfica muestra el TMAX conservado para el RD. La curva renográfica del RI es compatible con un patrón de eliminación obstructivo, mostrando retraso al valor pico de la curva (TMAX alargado) y sostenimiento de la etapa de eliminación (T50%Mx >30).

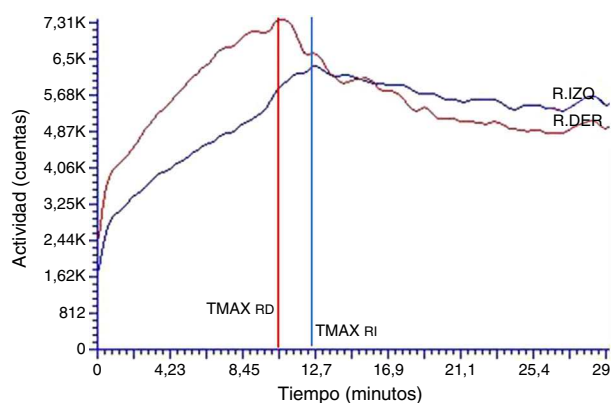


Figura 4 Curva renográfica postadministración de MCI. Alteración del patrón normal por retraso al valor pico de las curvas (TMAX alargado) y sostenimiento de la etapa de eliminación (T50%Mx >30).

no muestra el patrón normal para las curvas teóricas (fig. 3) de los estudios renales en humanos reportados en bibliografía^{11,12}. El hallazgo implicó la exclusión del individuo del grupo en estudio. Particularmente, mostró un patrón normal para la curva del riñón derecho (RD) con parámetros de TMAX (1,8 min) y T50%Mx (6,0 min) dentro de los límites normales mientras que el riñón izquierdo (RI) mostró un patrón de tipo obstructivo con TMAX prolongado (7,3 min) y no fue posible determinar el T50%Mx. Los valores de la función renal relativa fueron 60 y 40% para el RD y el RI, respectivamente.

Estudios dinámicos renales con radioisótopos postadministración del medio de contraste iodado

El análisis de las curvas renográficas correspondientes a los EDRR postadministración del medio de contraste iodado por vía intravenosa exhibió modificaciones cualicuantitativas. En principio, se encontraron patrones alterados en las etapas de función y eliminación de la curva renográfica a expensas de modificaciones en la duración y pendiente asociadas a cada una de las etapas. En relación con esto, y a consecuencia de ello, los TMAX calculados fueron muy variables, dependiendo de si la alteración se producía en la etapa de función, en la de eliminación o en ambas, con valores en el rango de 2-12 min. Asimismo, los T50%Mx se encontraron retrasados o ni siquiera fue posible calcularlos para la duración total de la adquisición, reportándose como >30 min. Es más, en todos los casos, la fase de eliminación mostró un patrón alterado semejante a aquel de carácter obstructivo¹¹⁻¹³ (fig. 4).

La evaluación de la fase de perfusión (fig. 2), segmento correspondiente a los primeros 60 s de la curva renográfica, no mostró ningún tipo de alteración cualicuantitativa (tabla 1).

Discusión

Resulta interesante aclarar que el animal excluido del ensayo fue considerado como un *outlier* pues el EDDR demostró enfermedad renal previa y no conocida. La

nefropatía crónica progresiva es una enfermedad renal que puede afectar a las ratas de laboratorio¹⁴⁻¹⁶. Así, la imagenología adquiere vital importancia en este estudio puesto que permitió que cada individuo sea su propio control, identificando a este animal previo a la administración de MCI, evitando que la variación individual interfiera con las observaciones en la dinámica renal. En el abordaje clásico de los protocolos de investigación se utiliza un grupo control y un grupo tratado por lo que si nuestro outlier hubiera pertenecido al grupo de los animales tratados no se hubiera identificado la patología preexistente considerándola una modificación de la dinámica renal por interacción con el MCI.

La administración de medios de contraste iodado intravenoso es rutinaria en la realización de estudios por imágenes. Su uso mejora la detectabilidad al modificar los patrones de atenuación en los tejidos, aumentando la certeza diagnóstica^{17,18}.

Shinn-Huey Chou et al. reportaron¹⁹ que el 31% de los pacientes tratados previamente con procedimientos que requirieron el uso de contraste iodado intravenoso y luego fueron tratados mediante una TC sin contraste mostraron retención del MCI en el parénquima renal hasta por 7 días posteriores a dicho procedimiento. Los autores indicaron que este hecho podría aumentar el riesgo de desarrollar nefropatías inducidas por el contraste. Además, identificaron que la retención presenta 2 patrones de persistencia predominantes: patrón global de realce en el 24% de los casos y patrón cortical de realce en el 10%, e indicaron que la retención se produciría en los glomérulos corticales, responsables de la filtración renal, y en concordancia con la fisoanatomía renal. En este sentido, ha sido ampliamente reportado que el contraste iodado intravenoso induce nefropatías que en muchos casos pueden llegar a ser muy severas y a poner en riesgo la vida del paciente⁵⁻⁷. Es más, la administración de medios de contraste iodado figura como la tercera causa de insuficiencia renal adquirida en el hospital (11% de los casos)²⁰, y es especialmente probable si el paciente está sensibilizado fisiopatológicamente por disfunción renal subyacente, diabetes mellitus, anemia o si es anciano²¹.

Por otro lado, también existen reportes de retención de medios de contraste iodado en hígado y bazo por tiempos cercanos a los 7 días en animales de experimentación utilizados para investigación preclínica¹⁷.

Estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que la administración de medios de contraste iodado por vía intravenosa modifica los parámetros de flujo sanguíneo tanto en la médula como en corteza renal. Esto se debería al fenómeno de *downregulation* en la síntesis de óxido nítrico endógeno cortical, que actúa como vasodilatador para el mantenimiento del flujo sanguíneo renal y la función normal en la microvasculatura renal cortical²². Otros estudios también realizados en animales de experimentación indican que el medio de contraste iodado podría producir estenosis en los túbulos de los glomérulos, disminuyendo así el flujo sanguíneo y aumentando los niveles de especies reactivas del oxígeno, que aumentarían la probabilidad de sufrir una nefropatía²³.

Considerar el efecto de las características fisicoquímicas de los medios de contraste iodados en la función renal, especialmente su viscosidad, osmolaridad e hidrofilia, todos ellos propios del iopamidol como representante de los contrastes derivados del ácido triiodobenzoico, monomérico y

no iónico²⁴, es importante, ya que su viscosidad a 20 °C es 20 veces mayor que para el agua a igual temperatura y la osmolaridad es aproximadamente 2,5 mayor a la del plasma sanguíneo. Esto induce cambios hemodinámicos y en los túbulos renales²⁵⁻²⁷ que contribuyen al desarrollo de daño renal agudo y también existen reportes de que los medios de contraste inducen necrosis y apoptosis de las células del túbulo renal²⁸.

El presente reporte muestra que el medio de contraste iodado interfirió con la función renal normal, como se demuestra por los resultados obtenidos, en la comparación de los EDRR pre- y postadministración de contraste iodado intravenoso. En nuestro estudio tanto el medio de contraste iodado utilizado, iopamidol 75,5%, como el radiofármaco ^{99m}Tc-DTPA, poseen la misma vía de eliminación mediante filtración glomerular como único mecanismo para ambos compuestos^{12,23}. Los resultados obtenidos mediante imagenología nuclear muestran que las modificaciones cualicuantitativas de las curvas renográficas del EDRR postadministración del medio de contraste iodado respecto de las del EDRR basal se corresponderían con el concepto nefrotóxico asociado a la utilización de medios de contraste iodado intravenoso y lo reforzarían. Por otro lado, podría considerarse la posibilidad de traslación de los hallazgos al humano, dado que el comportamiento farmacocinético de los medios de contraste iodado, de tipo no iónicos, es comparable entre estas especies cuando son administrados por vía intravenosa²⁹.

Finalmente, es importante tener en cuenta que la interferencia hallada durante la realización del EDRR en el presente reporte indica que esto podría suceder con otros radiofármacos cuya eliminación depende de la normal función renal, como por ejemplo el ^{99m}Tc-MDP o ^{99m}Tc-ciprofloxacina, etc. Las implicaciones de dicha interferencia deberían estudiarse, puesto que se podrían ver afectadas las distribuciones biológicas, tanto en el tiempo como en sus correspondientes patrones de captación en los diferentes radiofármacos, resultando perturbadas la dosimetría interna y la certeza diagnóstica asociadas a su uso.

Financiación

Proyecto UBACyT 20020130100721BA de la Secretaría de Ciencia y Técnica, Universidad de Buenos Aires: Desarrollo de radiofármacos y protocolos de imágenes moleculares en animales de experimentación. Programación Científica 2014-2017. Resolución (C.S.) 921/14.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García García-Esquinas M, Ortega Candil A, Lapeña Gutiérrez L, Musientes Rasilla J, Carreras Delgado JL, Arrazola García J. Calidad diagnóstica y repercusión del empleo de contrastes en los estudios de tomografía computarizada de exploraciones con tomografía por emisión de positrones en combinación con tomografía computarizada. *Radiología*. 2010;52:327-32.
- Badea CT, Stanton IN, Johnston SM, Johnson GA, Therien MJ. Investigations on X-ray luminescence CT for small animal imaging. *Proc SPIE*. 2012; 8313: 83130T.
- Guggenheim J, Basevi H, Frampton J, Styles I, Dehghani H. Multi-modal molecular diffuse optical tomography system for small animal imaging. *Meas Sci Technol*. 2013;24:105405 [consultado 23 Nov 2014]. Disponible en: <http://iopscience.iop.org/0957-0233/24/10/105405>.
- Solomon M, Nothdruff R, Akers W, Barry Edwards W, Liang K, Xu B, et al. Multimodal fluorescence mediated tomography and SPECT/CT for small animals imaging. *J Nucl Med*. 2013;54:639-46.
- Yang J, Ran P, Chen J, He Y, Li L, Tan N, et al. Development of contrast-induced acute kidney injury after elective contrast media exposure in patients with type 2 diabetes mellitus: Effect of albuminuria. *PLoS ONE*. 2014;9 [consultado 10 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0106454>.
- Liu Y, Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Li L, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in preventing contrast induced nephropathy in patient with chronic kidney disease undergoing percutaneous Coronary Intervention. *PLoS ONE*. 2014;9 [consultado 10 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0111124>. Accessed November 10.
- Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH, Patel V, Kaltsas G, Besser M, et al. Pheochromocytoma: Effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology*. 2010;202 [consultado 24 Nov 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.121.8988215>.
- Morcos S. Contrast media: interactions with other drugs and clinical test. En: Thomsen H, editor. *Contrast Media*. First edition Berlín: Springer; 2006. p. 93-8.
- Hein M, Roehl A, Tolba R. Animal anesthesia monitoring. En: Kiessling F, Pichler B, editores. *Small animal imaging*. Primera edición. Berlín: Springer; 2011. p. 83-91.
- Durand E, Blafox D, Britton K, Carlsen O, Cosgriff P, Fine E. Internacional Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) Consensus on renal transit time measurements. *Sem Nucl Med*. 2008;38:82-102.
- Barragan L, Bernal Trujillo P, Cerquera Polanco A, Estrela Anselmi O, Fraxedas R, García N. Centellografía renal dinámica. En: Padhy A, Cerquera A, Bernal P, editores. *Manual de normas y procedimientos en Nefrourología Nuclear*. Primera edición Viena: Prisma Asociados; 2002. p. 10-48.
- Kowalsky R, Falen S. Kidney. En: *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. Second edition Washington: American Pharmacists Association; 2004. p. 633-70.
- Estorch M. Detección de las cicatrices renales y valoración de la nefropatía obstructiva. En: Carrió I, González P, editores. *Medicina Nuclear, Aplicaciones Clínicas*. Primera edición Barcelona: MASSON S. A; 2003. p. 411-8.
- Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. *Toxicol Pathol*. 2004;32:171-80.
- Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM. A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease. Implications for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 2009;39:332-46.
- Portillo MG, Tesán FC, Gaiquinta Romero D, Zubillaga MB, Salgueiro MJ. Incidental renal findings during ^{99m}Tc-MDP biological distribution assay. The role of small animal imaging. *Int J Med Pharm Res*. 2015;3(1):891-6. ISSN: 2321-2624.
- Lasnon C, Quak E, Briand M, Gu Z, Louis M, Aide N. Contrast-enhanced small-animal PET/CT in cancer research: strong improvement of diagnostic accuracy without significant alteration of quantitative accuracy and NEMA NU4-3008 image quality parameters. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research*. 2013;3,

- <http://www.ejnmires.com/content/3/1/5>. Accessed November 19, 2014.
18. Krause W. Delivery of diagnostic agents in computed tomography. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;37:159–73.
 19. Chou S, Wang Z, Kuo J, Cabarrus M, Fu Y, Aslam R. Persistent renal enhancement after intra-arterial versus intravenous iodixanol administration. *Eur J Radiol.* 2011;80:378–86.
 20. Wong P, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012;158:186–92.
 21. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69:S11–5.
 22. Myers S, Wang L, Liu F, Bartula L. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *J Vasc Surg.* 2006;44:383–91.
 23. Geenen R, Kingma H, van der Molen A. Contrast-induced nephropathy: Pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging.* 2013;4:811–20.
 24. Rodríguez Nava P, Dena Espinoza E, Basile Lenge R, Fuentes García M, Fink Josephi G, Marbez Namnun E. Caracterización fisicoquímica y clínica de los medios de contraste intravasculares iodados. *An Radiol Méx.* 2008;2:129–40.
 25. Caiazza A., Russo L., Sabbatini M., Russo D. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *BioMed Res Int.* 2014 [consultado 20 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/578974/>. Accessed November 20, 2014.
 26. Sendeski M, Persson A, Liu Z, Busch J, Weikert S, Persson P, et al. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1592–8 [consultado 16 Nov 2014]. Disponible en: <http://ajprenal.physiology.org/content/303/12/F1592>.
 27. Seeliger E, Lenhard D, Persson P. Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: Lessons from animal studies. *Bio Med Res Int.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358136>. Accessed November 21, 2014.
 28. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera N, Colombo A, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J.* 2008;29:2569–76.
 29. Pietsch H. CT Contrast agents. En: Kiessling F, Pichler B, editores. *Small animal imaging*. Primera edición Berlín: Springer; 2011. p. 141–50.