

¿Hay Una Asociación entre Antiinflamatorios No Esteroides y Nefropatía Inducida por Contraste?

Luciano Passamani Diogo¹, David Saitovitch¹, Michelle Biehl⁴, Laura Fuchs Bahlis³, Maria Claudia Guterres¹, Cinthia Fonseca O'Keeffe¹, Gustavo Franco Carvalhal¹, Paulo Ricardo Avancini Caramori^{1,2}

Hospital São Lucas da PUCRS¹, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS²; Hospital Nossa Senhora da Conceição³, Porto Alegre, RS - Brasil, Jackson Memorial Hospital⁴, Miami, EUA

Resumen

Fundamento: La asociación entre el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) e insuficiencia renal aguda o crónica está bien documentada, pero evidencias sobre la asociación entre AINEs y nefropatía inducida por contraste (NIC) no son encontradas en la literatura.

Objetivo: Evaluar una posible asociación entre AINEs y NIC.

Métodos: En un estudio de cohorte, a través de la entrevista clínica de pacientes que fueron sometidos a cateterismo cardíaco, analizamos el uso de AINEs y su asociación con desarrollo de NIC, a través de la alteración de los niveles de creatinina sérica o tasa de filtrado glomerular en 48 o 72 horas.

Resultados: En el período de julio de 2005 a julio de 2006, 236 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 29 fueron posteriormente excluidos. La incidencia de NIC fue 10,37% (20 de 207) y 42% de los pacientes estaban recibiendo AINEs hasta el momento de la evaluación. No hubo asociación entre el uso de AINEs y el desarrollo de NIC con OR de 1,293; IC95% (0,46-4,2). El estudio detectó factores de riesgo conocidos para el desarrollo de NIC, tales como diabetes, con OR de 2,77; IC95% (1,05-7,47) e insuficiencia renal crónica con OR de 3,48; IC95% (1,1-11,07) y también sugirió una acción protectora de la hidratación con solución salina con OR de 0,166; IC95% (0,03-0,92).

Conclusión: Con base en los datos obtenidos, concluimos que no hubo asociación entre NIC y uso previo de AINEs, por lo menos con un OR > 2,85, el cual nuestra muestra detectó. (Arq Bras Cardiol 2010;95(6):726-731)

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroides, nefropatías / inducido químicamente, factores de riesgo.

Introducción

Medios de contraste han sido cada vez más utilizados en todo el mundo, no solamente para diagnóstico, sino también para procedimientos radiológicos intervencionistas. Ha sido estimado que en países occidentales más de 6.000 cateterismos diagnósticos y 2.000 cateterismos terapéuticos sean realizados anualmente por millón de habitantes¹. En paralelo con esas observaciones, la prevalencia de nefropatía inducida por contraste (NIC) también ha aumentado². Esa es la tercer mayor causa de insuficiencia renal adquirida en hospital en los días actuales³ y está asociada a hospitalización prolongada, potencial necesidad de terapia de reposición renal y aumento de la mortalidad⁴. La incidencia de NIC en la población en general ha sido relatada como siendo

menor que 2%⁵. Entre tanto, en pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva y edad avanzada, su incidencia puede alcanzar 20 a 30 %^{6,7}.

Muchas variables han sido identificadas como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de NIC, con niveles de evidencia variables. Tasas de filtrado glomerular (TFG) bajas preexistentes y diabetes mellitus^{8,10} comparten las evidencias más fuertes como grandes factores de riesgo. Entre tanto, edad¹¹, género, volumen de infusión del medio de contraste^{9,11,12} y osmolaridad^{8,12-18}, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)¹⁹, enfermedad arterial periférica e infarto agudo de miocardio han sido asociados al desarrollo de NIC^{4,20,21}.

Aunque no haya prueba clínica de que antiinflamatorios no esteroides (AINEs) aumenten el riesgo de NIC, su bien documentada nefrotoxicidad en ambientes clínicos²²⁻²⁵ y experimentales²⁶⁻²⁸ sugiere una posible asociación. Analizamos esa cuestión a través del estudio de una cohorte de pacientes internados que fueron sometidos a cateterismo cardíaco en un hospital universitario terciario, en quienes

Correspondencia: Luciano Passamani Diogo •

Av. Ipiranga 6690 cj 607 - Jardim Botânico - 90610-000 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: luciano.diogo@pucrs.br, lpdioigo@terra.com.br

Artículo recibido el 20/03/09; revisado recibido el 01/03/10;

aceptado el 24/03/10.

el uso de AINEs fue evaluado como posible factor de riesgo para el desarrollo de NIC.

Métodos

Condujimos un estudio de cohorte observacional, prospectivo, de los cuales todos los pacientes con más de 18 años de edad, hospitalizados para la realización de cateterismo cardíaco en nuestro hospital terciario universitario de julio de 2005 a julio de 2006 fueron invitados a participar. El consentimiento libre e informado fue obtenido de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Excluimos del estudio pacientes que habían recibido medio de contraste yodado en los diez días anteriores al cateterismo cardíaco. Además de eso, excluimos del estudio pacientes que recibieron alguna forma de terapia de reposición renal en la época de la evaluación.

La asociación entre el uso de AINEs y el desarrollo de NIC fue evaluada a través de una entrevista clínica y revisión de los datos del registro médico. La entrevista fue conducida con cada paciente inmediatamente después del cateterismo cardíaco; les fue preguntado a los pacientes sobre el uso previo específico de AINEs, incluyendo la cantidad y el período de uso de los mismos. Factores de riesgo conocidos para el desarrollo de NIC fueron registrados: edad mayor de 75 años; sexo masculino, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1,5 mg/dL), deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, ataque cardíaco agudo en las últimas 24 horas, anemia (definida por los criterios de la Organización Mundial de la Salud – OMS), histórico de enfermedad arterial periférica, osmolaridad y volumen del medio de contraste, uso de balón intraaórtico, cateterismo de emergencia, e historia de hipertensión.

El uso de solución salina o de bicarbonato prescripto por los médicos asistentes también fue registrado, ya que ambas poseen una acción protectora^{6,7,29,30}. También registramos los usos de cualquier otro medicamento en la época del cateterismo cardíaco.

Todos los pacientes fueron controlados por 72 horas después del cateterismo cardíaco. La creatinina sérica fue medida antes del cateterismo y 48 y 72 horas después del procedimiento. Un único laboratorio central realizó todos los análisis. El desenlace primario fue un aumento de >0,5 mg/dL (>44 μmol/L) o un aumento de 25% en la creatinina sérica encima de los niveles basales en 48 o 72 horas después de la administración del contraste³¹.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de bioética de la institución, el cual está de acuerdo con los principios declarados en la Declaración de Helsinki revisada.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra fue calculado con base en una tasa estimada de 25% de exposición a AINEs y una incidencia estimada de 15% de NIC. Un mínimo de 212 individuos sería entonces necesario para alcanzar un odds ratio (OR) de 3 o más, con un error alfa de 5% o menos y un poder estadístico de 80%.

Los datos fueron digitados en el banco de datos EPIDATE (EPI-INFO) dos veces, por dos investigadores diferentes, a

fin de minimizar errores de digitación; 33 errores fueron encontrados y subsecuentemente corregidos. Los datos fueron analizados a través del software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.12. El análisis del aumento de los niveles de creatinina cuando son comparados los niveles basales con aquellos obtenidos 48 o 72 horas después del examen fue realizado con el uso de regresión lineal múltiple, ya que la distribución de las variables era normal. Datos categóricos o dicotomizados fueron analizados a través de regresión logística en un modelo *stepwise backward*.

Resultados

En total, 236 individuos fueron incluidos en el estudio. Veintinueve pacientes (12,2%) fueron excluidos del análisis, pues recibieron alta antes de las 72 horas del seguimiento. Un total de 207 pacientes fueron considerados elegibles para análisis de datos. La Tabla 1 muestra los datos descriptivos de nuestra muestra. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes (n=87) estaban usando AINEs en la época del cateterismo cardíaco.

Efecto de los AINEs en los niveles de creatinina sérica

El análisis bruto mostró que los niveles basales de creatinina en los grupos con y sin uso documentado de AINEs eran 1,180 mg/dL y 1,274 mg/dL, respectivamente ($p\alpha=0,138$); niveles de pico de creatinina después de 48 horas eran 1,197 mg/dL y 1,359 mg/dL ($p\alpha= 0,02$) y después de 72 horas eran 1,197 mg/dL y 1,357 mg/dL ($p\alpha=0,046$), respectivamente, lo que sugiere una posible acción protectora de los AINEs en los niveles de

Tabla 1 - Factores de riesgo para nefropatía inducida por contraste entre los grupos

Grupo	Sin AINEs (%)	Con AINEs (%)	Pa
Sexo masculino	63	42	0,005
Diabetes	10,9	14,8	0,48
Insuficiencia cardíaca	20,6	27,9	0,24
Hipertensión	85,7	85,2	0,929
Enfermedades Arteriales Periféricas	32,6	36,1	0,618
Anemia	5,2	3,3	0,542
IECA	65,7	65,6	0,984
Edad > 75 años	16,6	6,6	0,64
IAM	12,7	13,1	0,936
Medio de Contraste Hiperosmolar	44,7	45,5	0,92
Insuficiencia Renal Crónica	20,2	11,5	0,174
Bloqueadores de Canal de Calcio	11,5	9,7	0,695
Solución Salina	83,6	80,5	0,588
Solución de Bicarbonato	13,1	16,7	0,512

IECA - inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; IAM - infarto agudo de miocardio.

Artículo Original

creatinina sérica. No hubo una correlación lineal entre el uso de AINEs y la alteración en los niveles de creatinina sérica a lo largo del tiempo (basal para 48 y 72 horas).

Efecto de los AINEs en el desarrollo de NIC

La incidencia general de NIC fue de 10,37% (20 de 207 pacientes) en nuestra muestra. Ninguna asociación fue observada entre el uso de AINEs y el desarrollo de NIC (OR=1,293; IC95%: 0,416 – 4,02).

Factores de riesgo para alteración en los niveles de creatinina y desarrollo de NIC

Realizamos un análisis multivariado a través de regresión lineal múltiple para evaluar los factores de riesgo para alteración en los niveles de creatinina después de 48 y 72 horas, incluyendo: niveles basales de creatinina, edad del paciente, tiempo de uso de los AINEs, volumen del medio de contraste, presión sistólica y diastólica y hematocrito (todas las variables tenían distribución normal). Una fuerte correlación positiva fue encontrada entre los niveles basales de creatinina y los niveles alterados de creatinina después de 48 y 72 horas, con respectivos valores beta de 0,781 ($p < 0,001$) y 0,786 ($p < 0,001$) (Tabla 2, Figuras 1 y 2).

También realizamos un análisis multivariado de los factores de riesgo para el desarrollo de NIC después de 72 horas (Tabla 3). El más importante predictor de NIC en nuestra muestra fue la presencia de insuficiencia renal crónica (OR=3,48; $p < 0,03$). Además de eso, la presencia de diabetes mellitus fue un factor de riesgo para el desarrollo de NIC (OR=2,77; $p < 0,04$). El uso de solución salina antes del cateterismo cardíaco fue un factor protector para el desarrollo de NIC (OR=0,166; $p < 0,04$). También encontramos una asociación limítrofe entre el uso de soluciones de bicarbonato antes del cateterismo y la prevención de NIC (OR=0,155; $p < 0,075$) (Tabla 3).

Discusión

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son algunos de los medicamentos más frecuentemente prescritos en todo el mundo. Un estudio realizado en 1999 estimó que más

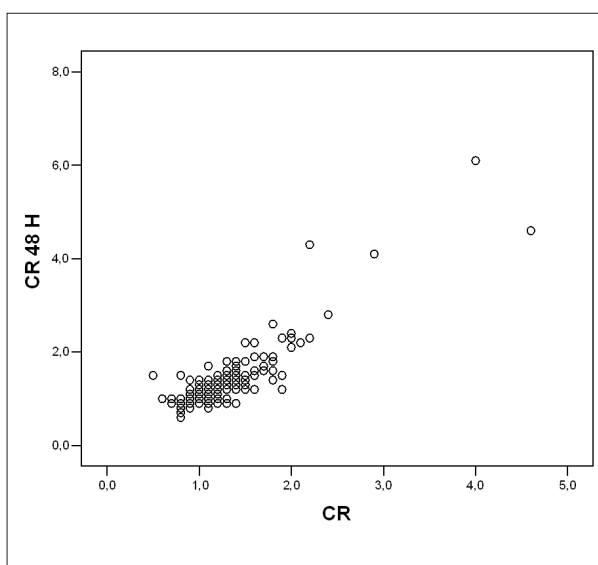


Figura 1 - Asociación entre creat día 0 y 48 h.

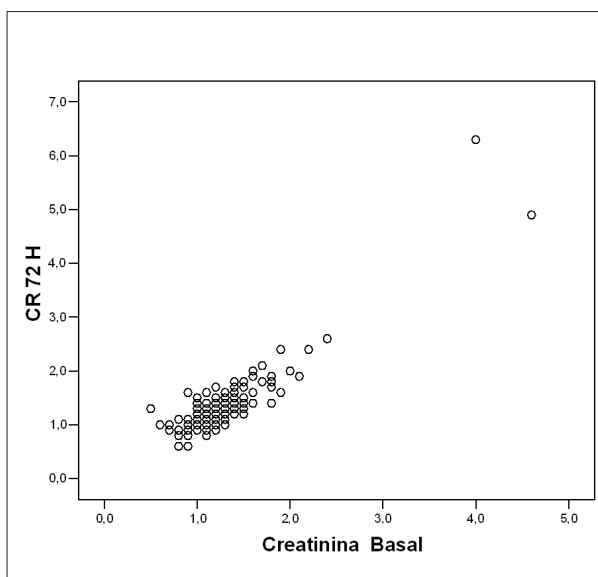


Figura 2 - Associação entre creatinina sérica basal e após 72 h.

Tabla 2 - Asociación entre nefropatía inducida por contraste (NIC) y variables continuas

	Coeficientes		Coeficientes	
	Beta 48 h	P α	Beta 72 h	P α
Edad	0,103	0,213	0,104	0,352
Tiempo de uso (días)	-0,03	0,714	0,167	0,164
Creatinina no día 0	0,781	0,000	0,786	0,000
Hematocrito	0,156	0,061	0,057	0,611
Contraste de Volumen	0,011	0,898	0,044	0,687
Presión Arterial Sistólica	0,238	0,065	0,096	0,578
Presión Arterial Diastólica	-0,024	0,850	0,044	0,790

Variable Dependiente: Creatinina 48 h y 72 h.

Tabla 3 - Resultados de la Regresión Logística con modelo *stepwise backward*

Grupo	OR	IC 95%	P α
Diabetes	2.77	1.05-7.47	0.045
Edad > 75 años	2.368	0.665-8.435	0.183
Insuficiencia Renal Crónica	3.484	1.1-11.07	0.034
Bloqueadores de Canal de Calcio	1.988	0.526-7.508	0.311
Solución Salina	0.166	0.03-0.92	0.04
Solución de Bicarbonato	0.155	0.02-1.12	0.075
AINEs	1.293	0.416-4.02	0.657

Variable Dependiente: Desarrollo de NIC 1.

de 18,5 millones de prescripciones de AINEs habían sido hechas en Inglaterra y en el País de Gales durante aquel año. El costo estimado de esas prescripciones había sido de £170 millones en aquella época, no considerando la eventual necesidad concomitante de agentes gastroprotectores³². Un estudio canadiense sugirió que para cada dólar gastado con AINEs, otros 0,66 centavos eran gastados para el tratamiento de efectos colaterales secundarios. En el Reino Unido, el costo anual de la toxicidad de los AINEs en pacientes con artritis reumatoidea (AR) ha sido estimado en £58 millones³⁴. Además de eso, aproximadamente 10.000 hospitalizaciones y 2.000 muertes ocurren cada año en el Reino Unido debido a efectos colaterales relacionados a la AINEs en el tratamiento de dolor músculo esquelético³⁵. Los COXIBs pueden tener un perfil de seguridad gastrointestinal mayor cuando son comparados a los AINEs no selectivos³⁶; entre tanto, todos los tipos de AINEs han sido consistentemente asociados al desarrollo de insuficiencia renal aguda o crónica²². El uso de AINEs no está claramente asociado con un aumento en el riesgo de NIC en la literatura médica. Como esos agentes son intrínsecamente nefrotóxicos, podría haber una acción sinérgica con los agentes de contraste en el desarrollo de NIC. Entre tanto, ese no es siempre el caso. Mieloma múltiple (una causa conocida de disfunción renal) siempre fue considerado un factor de riesgo para NIC, pero estudios recientes mostraron que el riesgo solamente está aumentado en pacientes con mieloma con nefropatía preexistente³⁷. Un estudio previo sobre el riesgo de desarrollo de NIC detectó apenas una tendencia ($p = 0,07$) para el uso de AINEs³⁸.

El porcentaje de pacientes usando AINEs en nuestra población del estudio era alto, lo que está de acuerdo con la literatura publicada. Eso puede ser explicado por el hecho de que estudiamos pacientes internados de un hospital terciario, muchos de ellos con múltiples comorbilidades. Nuestra muestra aparentemente fue consistente con la de otros estudios, pues tenía poder estadístico suficiente para demostrar una asociación positiva entre los factores de riesgo conocidos (diabetes, insuficiencia renal crónica) y NIC.

Los análisis univariados mostraron una asociación inversa entre el uso de AINEs y un aumento en los niveles séricos de creatinina. Entre tanto, esa asociación no persistió en el análisis multivariado.

La falta de asociación entre el uso de AINEs y NIC puede ser explicada por varias razones. Estudios de cohorte necesitan de más individuos a fin de mantener suficiente

poder estadístico para demostrar una asociación presumida cuando hay una baja incidencia de eventos. Encontramos una incidencia de NIC más baja de lo que esperábamos y eso puede ser una de las razones para justificar el desenlace. Actualmente, hay una gran preocupación acerca de la prevención de NIC en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. En nuestro estudio, por ejemplo, no encontramos pacientes hipotensivos o hipovolémicos durante el examen. Entre tanto, podemos estimar con seguridad que no hay ninguna asociación entre el uso de AINEs y el desarrollo de NIC con un $OR \geq 2,85$.

Otra posible explicación para nuestros hallazgos es que las lesiones renales producidas por los agentes de contraste y por los AINEs son distintas, no necesariamente produciendo un efecto sinérgico³⁹. En cuanto la disfunción renal secundaria al medio de contraste es causada por una exposición directa al medio¹, las lesiones por AINEs son producidas en situaciones fisiológicas específicas, tales como hipovolemia y hiponatremia^{27,29}, en las cuales la perfusión renal es ampliamente dependiente del sistema prostaglandina.

En nuestro estudio, observamos el mismo efecto protector de la solución salina descrito por otros estudios poblacionales⁴⁰. Es muy posible que la administración de solución salina en > 80% de nuestros pacientes haya influenciado las bajas tasas de nefropatía inducida por contraste. Entre tanto, considerando que un estudio prospectivo randomizado de gran tamaño evaluando la hidratación deliberada *versus* ausencia de intervención aun no ha sido conducido, no podemos afirmar que tal efecto es realmente verdadero.

Lo mismo podría ser dicho en relación al efecto protector límite del bicarbonato de sodio en nuestra muestra.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de doctorado de Luciano Passamani Diogo por la Pontificia Universidad Católica de Rio Grande do Sul.

Referencias

1. Ultramari FT, Bueno RR, da Cunha CL, de Andrade PM, Nercolini DC, Tarastchuk JC, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87 (3): 378-90.
2. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology*. 2006; 239 (2): 392-7.
3. Reddan D, Fishman EK. Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *Eur J Radiol*. 2008; 66 (2): 235-45.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105 (19): 2259-64.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997; 103 (5): 368-75.

Artículo Original

6. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673-89.
7. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005; 172 (11): 1461-71.
8. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992; 41 (5): 1274-9.
9. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990; 89 (5): 615-20.
10. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (3): 819-26.
11. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1990; 150 (6): 1237-42.
12. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157 (1): 59-65.
13. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med.* 1992; 326 (7): 431-6.
14. Goldfarb S, Spinler S, Berns JS, Rudnick MR. Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Invest Radiol.* 1993; 28 (Suppl 5): S7-10.
15. Harding MB, Davidson CJ, Pieper KS, Hlatky M, Schwab SJ, Morris KG, et al. Comparison of cardiovascular and renal toxicity after cardiac catheterization using a nonionic versus ionic radiographic contrast agent. *Am J Cardiol.* 1991; 68 (10): 1117-9.
16. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol.* 1993; 72 (11): 770-5.
17. Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM. Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16 (4): 871-7.
18. 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): 254-61.
19. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan SL. The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003; 3 (2): 98-103.
20. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 1997; 17 (1): 15-26.
21. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med.* 2006; 73 (1): 75-80, 3-7.
22. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003; 253 (6): 643-52.
23. Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol.* 1995; 15 (3): 214-27.
24. Palmer BF, Henrich WL. Systemic complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Adv Intern Med.* 1996; 41: 605-39.
25. Venturini CM, Isakson P, Needleman P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998; 7 (1): 79-82.
26. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994; 94 (3): 1069-75.
27. Breyer MD, Jacobson HR, Breyer RM. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7 (1): 8-17.
28. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int.* 1993; 44 (6): 1217-23.
29. Dargas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Radiocontrast-induced acute renal failure--impact beyond the acute phase: contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 13-9, *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (3): 595-9.
30. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (4): 710-8.
31. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006; 113 (14): 1799-806.
32. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal No. 27. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London; 2001. p. 18.
33. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (4): 917-24.
34. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35 (8): 781-90.
35. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 1997; 11 (2): 283-91.
36. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 139 (7): 539-46.
37. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology.* 1992; 183 (2): 519-21.
38. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med.* 2003; 14 (7): 426-31.
39. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest.* 1991; 88 (2): 390-5.
40. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol.* 1981; 136 (5): 859-61.

