

Le dosage capillaire de la lactatémie en réanimation : avancées et perspectives

Measurement of capillary lactate levels in intensive care: progress and prospects

E. Noll · O. Collange · P. Diemunsch

Reçu le 12 décembre 2010 ; accepté le 20 janvier 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le développement de microméthodes de dosage capillaire de l'acide lactique offre des possibilités de monitoring applicables à l'évaluation de la gravité des patients, au suivi des objectifs de réanimation des états de choc et à l'évolution de la perfusion d'un territoire vasculaire périphérique. L'acide lactique n'est plus considéré seulement comme un déchet métabolique mais est reconnu en tant que substrat énergétique. L'intérêt du dosage capillaire des lactates sanguins pour évaluer la gravité des patients est de disposer d'une évaluation immédiate, peu invasive, répétable au lit du malade, tout comme en médecine préhospitalière. Ce dosage capillaire semble également adapté aux protocoles de monitoring de la réanimation fondés sur le concept de clairance des lactates. La concentration compartimentale de lactates, mesurée au niveau d'un membre ischémique, représente une voie de recherche intéressante pour le suivi des interventions de revascularisation. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Lactate · État de choc · Pronostic · Dosage

Abstract Capillary lactate micromethod assay brings up options about pre- and intra-hospital patient grading, goal-directed resuscitation, and vascular monitoring. Lactate is no longer considered as a metabolic waste only but it is recognized as an energetic substrate. The main advantage of capillary lactate assay in patient grading is the possibility to obtain a not delayed, non-invasive, bedside result, which represents a critical improvement when compared to conventional arterial assay. Capillary lactate assay is also relevant in goal-directed resuscitation protocols based on the lactate clearance concept. Compartmental lactate measurement in ischemic limbs is also a promising direction in the

evaluation of the outcome after surgical revascularization. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Lactate · Cardiovascular failure · Prognosis · Assay

Introduction

Le dosage de l'acide lactique est devenu réalisable par microméthode sur goutte de sang capillaire grâce à l'industrialisation de microkits enzymatiques. La commercialisation de ces kits de dosage offre de nouvelles perspectives pour le monitoring unique ou séquentiel de la lactaplasme. Après avoir revu la voie métabolique conduisant à la production du lactate, nous discuterons des apports du dosage des lactates capillaires en termes de tri des patients, de suivi de la réanimation des états de choc et de surveillance de l'état de perfusion d'un membre.

Place du lactate dans le métabolisme cellulaire

Le lactate, forme dissociée de l'acide lactique, est connu depuis plusieurs décennies pour être produit lors de sollicitations musculaires importantes au cours d'un exercice physique [1,2] ou d'épisodes d'hypoxie tissulaire [3]. Longtemps considéré comme l'élément final de l'impasse métabolique constituée par la glycolyse anaérobie, le lactate représente dans cette acception une forme de déchet issu d'un métabolisme énergétique dégradé ou de seconde ligne. Cette conception historique principale est actuellement complétée par la reconnaissance des possibilités d'utilisation du lactate comme substrat énergétique [4].

Le lactate est en équilibre avec le pyruvate [5] selon l'équation de loi d'action de masse :

$[\text{Lactate}] = k \times [\text{Pyruvate}] \times [\text{NADH}]/[\text{NAD}] + [\text{H}^+]$ dans laquelle k est la constante d'équilibre.

E. Noll · O. Collange · P. Diemunsch (✉)
Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale,
CHU de Haute-pierre, avenue Molière,
F-67000 Strasbourg, France
e-mail : Pierre.Diemunsch@chru-Strasbourg.fr

L'intérêt de cette équation pour le clinicien est d'intégrer la production de lactate comme fonction de la concentration en pyruvate, du pH cellulaire (concentration ion H^+) et de la température corporelle (valeur de la constante d'équilibre).

Le pyruvate est le produit de la glycolyse [6], sa réduction en lactate est catalysée par la lactico-déshydrogénase (LDH). Il ne s'agit pas de la seule voie métabolique du pyruvate qui peut également entrer dans le cycle de Krebs et l'oxydation phosphorylante, être décarboxylé en oxaloacétate, transaminé en alanine ou servir de substrat à la néoglucogenèse [5]. En situation d'hypoxie, une diminution de la consommation du pyruvate lors de l'oxydation phosphorylante de la chaîne respiratoire mitochondriale va entraîner une accumulation de pyruvate : la production de lactate va donc également augmenter [7].

Actuellement, le lactate n'est plus considéré seulement comme un déchet métabolique mais est reconnu en tant que substrat énergétique via le pyruvate [4] : en situation de stress, le myocarde adapte son métabolisme vers celui des hydrates de carbone où le lactate trouve sa place [8] ; en physiologie obstétricale, le lactate est un substrat pour le placenta. En conséquence, une augmentation de la lactaplasme n'est pas synonyme d'augmentation isolée de la production de lactate, il s'agit d'un déséquilibre global entre production et élimination locale de cette molécule [9,10].

La place du lactate dans le métabolisme énergétique, en situation d'agression comme dans les états de choc [11], pourrait permettre d'évaluer la gravité des patients.

Intérêt du dosage capillaire des lactates dans le *grading* initial des patients

Polytraumatisme

L'intérêt de la concentration de lactate comme marqueur de gravité a été établi dans la plupart des populations rencontrées dans les services de réanimation [12]. Pour ce qui concerne le polytraumatisé, Dunne et al. [13], sur une série prospective de 15 000 patients admis dans un centre de traumatologie pour polytraumatisme, retrouvent la concentration sanguine de lactate comme facteur prédictif indépendant de mortalité et de durée d'hospitalisation. Dans le cadre du polytraumatisme réel, le praticien n'a que peu besoin de la lactatémie pour évaluer la gravité du patient, le contexte et le bilan lésionnel étant beaucoup plus informatifs. En revanche, la valeur prédictive négative (VPN) en termes de morbidité pourrait apporter une aide à la classification et à l'orientation en urgence des patients polyfracturés. Afin d'affiner encore la VPN de la concentration sanguine de lactate, il est intéressant de disposer d'une vue cinétique de cette mesure : Claridge et al. [14] ont montré sur une cohorte de 381 patients polytraumatisés que la vitesse de correction

de la concentration sanguine de lactate était associée à une moindre morbidité. Abramson et al. [15] ont étudié sur 48 heures la cinétique des lactates sanguins dans une cohorte de 76 patients polytraumatisés et retrouvaient 100 et 14 % de survie chez les patients qui, respectivement, normalisaient leur lactatémie en moins de 24 heures et ne le normalisaient pas en 48 heures.

La VPN de la concentration sanguine de lactate pour le patient polyfracturé, et en particulier sa cinétique sur les premières heures, semble intéressante pour le tri de ces patients aux urgences. Des études ciblées pour cette population dont la probabilité de mortalité prétest est plus faible seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse. La notion de cinétique initiale, désignée parfois sous le terme de clairance des lactates, met en perspective l'intérêt de doser les lactates sanguins au plus tôt, dès la phase préhospitalière. Le dosage des lactates capillaires pourrait permettre d'obtenir facilement la valeur initiale, en préhospitalier. Cependant, les dispositifs de dosage capillaire ont été évalués principalement dans le cadre de l'obstétrique et de la physiologie de l'exercice physique [16]. La corrélation entre lactate capillaire et lactaplasme a été récemment confirmée dans un modèle de choc hémorragique non réanimé, ce qui permet d'envisager l'utilisation de ce type de dosage dans cette indication [17].

Défaillances d'organes non traumatiques

Les résultats concernant l'utilisation de la concentration sanguine de lactate comme biomarqueur de gravité dès la prise en charge initiale des patients ont également été retrouvés dans des cohortes de sepsis sévères [18], d'arrêts cardiaques récupérés [19], d'insuffisance hépatocellulaire [20], en post-opératoire de chirurgies cardiaque [21] et hépatique [22]. En salle de naissance, le lactate capillaire pratiqué sur sang de cordon ou au scalp est un marqueur de souffrance fœtale propre, puisque le concept théorique d'acidose lactique de transmission materno-fœtale a été infirmé. De manière plus générale, l'élévation de la concentration sanguine de lactates est un facteur pronostic indépendant de mortalité lors d'une admission en soins intensifs [23]. Dans toutes ces situations, l'intérêt du dosage capillaire des lactates sanguins est de disposer d'une réponse immédiate, non invasive, au lit du malade, ce qui représente un avantage considérable par rapport au dosage conventionnel sur ponction veineuse ou a fortiori artérielle. Le réanimateur ou l'urgentiste dispose ainsi d'un élément supplémentaire dès la fin de son examen clinique quel que soit l'endroit où cet examen est pratiqué.

Le préhospitalier

Jansen et al. ont étudié l'intérêt du dosage des lactates capillaires en préhospitalier lors de la prise en charge de patients pour défaillance circulatoire, respiratoire ou neurologique

[24]. Sur 135 patients, la concentration sanguine de lactate à la prise en charge initiale préhospitalière a été mesurée en utilisant un dispositif ambulatoire de dosage sur du sang indifféremment capillaire ou veineux. Là encore, la lactatémie se révéla être un facteur indépendant de risque de mortalité, puisque pour une valeur seuil de 3,5 mmol/l, la probabilité de décès passait de 26 à 41 % dans la cohorte. La tendance était conservée après ajustement en fonction de la présence d'une hypotension artérielle : la concentration de lactate représente bien un indicateur de mortalité au-delà de la défaillance circulatoire. Il est intéressant de noter que dans cette étude, la VPN de mortalité était de 88 %. Il s'agit d'une première étude dont l'intérêt principal est de montrer la faisabilité du monitoring des lactates sanguins en préhospitalier. Il serait important d'affiner, dans d'autres études, la place de la lactatémie en fonction du type de défaillance d'organe. La régulation médicale pourrait alors s'appuyer sur ce paramètre pour orienter les patients en meilleure connaissance de cause.

La concentration sanguine de lactate déterminée par méthode capillaire apparaît comme un biomarqueur de gravité prometteur ; par ailleurs, sa demi-vie brève (dix minutes) le place parmi les moyens de monitoring potentiels des algorithmes thérapeutiques.

Place du lactate capillaire dans les algorithmes de réanimation

La définition physiopathologique même de l'état de choc, inadéquation entre les apports et besoins cellulaires en oxygène, souligne l'intérêt de la mesure des lactates dans ces situations caractérisées par une augmentation de sa production (cf. supra).

Dans le cadre du sepsis sévère et du choc septique, les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2008 [25] font plusieurs fois références à la concentration sanguine de lactate : une concentration supérieure ou égale à 4 mmol/l est un argument suffisant pour entreprendre sans délai la réanimation hémodynamique. Le caractère extemporané du dosage capillaire des lactates représente un avantage spécifique pour l'évaluation des patients en hypoperfusion occulte d'un ou plusieurs territoires, sans hypotension artérielle systémique patente. En effet, dans ce sous-groupe particulier de patients, le risque de délai dans le début de la réanimation hémodynamique agressive est réel. La population de patients souffrant d'une hypoperfusion occulte a fait l'objet d'un travail par Meregali et al. [26] qui ont suivi la concentration sanguine de lactate chez 44 patients admis en soins intensifs pour chirurgie carcinologique majeure sans défaillance hémodynamique à l'admission. Les lactates étaient significativement plus élevés dès la 12^e heure dans le groupe de patients dont l'évolution était fatale (cinq

décès, dont quatre par choc septique). Malheureusement, les auteurs ne précisent pas l'état hémodynamique des survivants et des non-survivants à la 12^e heure ni le type de réanimation entreprise. Néanmoins, ces données corroborent l'intérêt de la mesure des lactates sanguins chez les patients agressés sans hypotension artérielle patente.

Parmi les paramètres recommandés au clinicien pour monitorer l'efficacité de la réanimation hémodynamique, la *Surviving Sepsis Campaign* de 2008 ne fait pas référence à la concentration sanguine de lactate dans le texte court, en revanche, la lactatémie est proposée comme marqueur utile pour optimiser le niveau de pression artérielle moyenne à atteindre pour respecter la physiologie du patient. La concentration sanguine de lactate a, depuis ces recommandations, continué à faire l'objet d'études en tant que paramètre de monitoring de la réanimation, et la notion de clairance du lactate semble potentiellement intéressante dans ce cadre. Ce concept a fait l'objet d'une évaluation prospective randomisée contrôlée [27] comparant deux stratégies de réanimation hémodynamique initiale pour des patients en sepsis sévère et choc septique. Les deux stratégies hémodynamiques comprenaient une démarche hiérarchisée avec un premier temps commun : remplissage vasculaire par cristalloïde pour obtenir une pression veineuse centrale (ScvO₂) d'au moins 8 mmHg, puis introduction de vasopresseurs si la pression artérielle moyenne restait inférieure à 65 mmHg. Après cette phase, l'intervention différait entre les groupes : le groupe « ScvO₂ » comprenait, en cas de ScvO₂ inférieur à 70%, une transfusion ou la mise en route d'inotropes selon que l'hématocrite était inférieur ou non à 30 % ; dans le groupe « lactate clearance », la même démarche était appliquée mais avec une valeur de clairance inférieure à 10 % sur deux heures à la place de la ScvO₂. La clairance de lactate était définie par l'équation :

$$(\text{Lactate initial} - \text{Lactate suivant}) / \text{Lactate initial} \times 100.$$

Un délai de deux heures minimum était recommandé entre les deux premiers dosages puis d'une heure entre les dosages suivants si la clairance était inférieure à 10 %. Le dosage des lactates était réalisé indifféremment au laboratoire ou à l'aide de dispositifs délocalisés, sur du sang veineux.

Pour un design statistique de non-infériorité avec une marge de 10 %, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence entre les groupes « ScvO₂ » et « lactate clearance » pour le critère mortalité absolue avec un effectif de 300 patients et une puissance de 71 %.

Ce travail de haut niveau de preuve va probablement contribuer à conforter la place de la lactatémie parmi les critères d'efficacité de réanimation hémodynamique. Le dosage capillaire offre en plus du gain de temps une facilité de gestion des soins infirmiers (pas de ponction veineuse ou de manipulation de ligne artérielle) et un gain en termes de spoliation sanguine dans les unités pédiatriques. Cependant,

cet avantage reste théorique et nécessite d'être évalué par des essais cliniques pour confirmer chez le patient de soins intensifs, la corrélation entre valeurs capillaire et macrovasculaire rapportée dans le choc hémorragique [17].

Pour le patient traumatisé, les recommandations nord-américaines (*Eastern Association for the Surgery of Trauma*) concernant les objectifs de la réanimation [28] (après hémostase) comprennent une recommandation de niveau II à propos des objectifs des 24 premières heures : il est ainsi recommandé d'obtenir une normalisation des lactates sanguins en optimisant l'apport en oxygène. Là encore, le dosage capillaire des lactates présente un intérêt potentiel par l'immédiateté du résultat permettant des ajustements thérapeutiques plus rapides. Cependant, le manque de données scientifiques issues de la revue de la littérature à propos des critères de jugements de la réanimation des polytraumatisés est souligné dans ces recommandations. L'étude de la transposition des modèles de « lactate clearance » du sepsis au contexte du polytraumatisé serait très informative.

Le dosage capillaire du lactate semble donc parfaitement adapté aux protocoles de monitoring de la réanimation hémodynamique qui émergent de la littérature actuelle. Le dosage du lactate capillaire peut-il également permettre de monitorer la perfusion locale d'un membre ?

Dosage capillaire du lactate et ischémie de membre

L'ischémie aiguë de membre (IAM) est une urgence thérapeutique mettant en jeu le pronostic vital [29]. Elle résulte de l'inadéquation entre l'apport en oxygène et la demande tissulaire locale [30]. On sépare les étiologies traumatiques et non traumatiques en raison de recours thérapeutiques différents [31]. Parmi les étiologies non traumatiques qui représentent 90 % des cas, on distingue les causes thrombotiques (60 % des cas) et les causes emboliques (30 %) [29]. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente (5 et 15 % dans la population de plus 40 et 70 ans, respectivement) [32], dont la complication classique, l'IAM, représenterait jusqu'à 10 % des tableaux cliniques de patients hospitalisés pour AOMI [33]. La prise en charge des ischémies aiguës de membre repose sur la revascularisation en urgence [34] qui peut être effectuée par thrombolyse [35] ou par revascularisation interventionnelle percutanée [36] ou chirurgicale. La difficulté pour les praticiens en charge des patients revascularisés repose sur la surveillance de l'efficacité de la repermeabilisation vasculaire. La récurrence de l'IAM est fréquente durant la même hospitalisation [37]. Le postopératoire immédiat est une période critique pour la surveillance du membre ischémique. Deux facteurs principaux contribuent à rendre cette surveillance difficile : l'altération de la symptomatologie fonctionnelle

par la prise en charge anesthésique et antalgique d'une part ; et le faible accès au membre pour l'examen physique et échographique lié aux pansements chirurgicaux d'autre part. L'angiostScanner ne peut être répété qu'avec parcimonie en raison des risques d'altération de la fonction rénale chez ces patients vasculaires à risque [38].

Au cours d'une expérimentation animale, nous avons récemment apporté la preuve du bien-fondé du concept de monitoring de la perfusion locale par dosage de la lactaplasme capillaire (travail soumis). Ce travail a corroboré l'hypothèse de travail selon laquelle la concentration de lactate du membre ischémique est significativement diminué après deux heures de reperfusion dans un modèle aigu d'ischémie reperfusion. Cependant, la cinétique de décroissance des lactates dans un membre reperfusé reste à établir.

Conclusion

L'augmentation de la concentration sanguine de lactate quelle qu'en soit la cause témoigne d'une agression d'un ou de plusieurs organes. La cinétique des lactates constitue à la fois un biomarqueur de gravité mais également un élément de monitoring de la réanimation hémodynamique. Le dosage capillaire du lactate apporte par rapport au dosage conventionnel un résultat immédiat, en préhospitalier, à l'hôpital et en salle d'opération, et constitue ainsi un élément prometteur pour guider la gestion des hypoperfusions générales ou locales.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Juel C (2008) Regulation of pH in human skeletal muscle: adaptations to physical activity. *Acta Physiol (Oxf)* 193:17–24
- Wasserman K (1984) The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis* 129:S35–S40
- Alberti KG (1977) The biochemical consequences of hypoxia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 11:14–20
- Orban J, Leverve X, Ichai C (2010) Lactate : le substrat énergétique de demain. *Réanimation* 19:384–92
- Leverve X, Fontaine E, Péronnet F (1996) Métabolisme énergétique. *Encycl Med Chir Endocrinologie–Nutrition*. Elsevier, Paris, 10-371-A-10:1–12
- Gladden LB (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol (Lond)* 558:5–30
- Mizock BA, Falk JL (1992) Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20:80–93
- Chatham JC, Gao ZP, Forder JR (1999) Impact of 1 wk of diabetes on the regulation of myocardial carbohydrate and fatty acid oxidation. *Am J Physiol* 277:E342–E51
- Levrant J, Ichai C, Petit I, et al (2003) Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 31:705–10

10. Revelly J, Tappy L, Martinez A, et al (2005) Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 33:2235–40
11. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–21
12. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J (2009) Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 37:2827–39
13. Dunne JR, Tracy JK, Scalea TM, Napolitano LM (2005) Lactate and base deficit in trauma: does alcohol or drug use impair their predictive accuracy? *J Trauma* 58:959–66
14. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al (2000) Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 48:8–14
15. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al (1993) Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 35:584–8
16. Pyne DB, Boston T, Martin DT, Logan A (2000) Evaluation of the Lactate Pro blood lactate analyser. *Eur J Appl Physiol* 82:112–6
17. Collange O, Charton A, Greib N, et al (2010) Correlation between arterial and capillary lactate measurements in a porcine hemorrhagic shock model. *J Trauma* 68:32–4
18. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al (2007) Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 33:970–7
19. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al (2004) Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 83:274–9
20. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, et al (2007) Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 27:901–9
21. Maillet J, Le Besnerais P, Cantoni M, et al (2003) Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 123:1361–6
22. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, et al (2007) Hyperlactatemia can predict the prognosis of liver resection. *Shock* 28:35–8
23. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al (2001) Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74–83
24. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al (2008) The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 12:R160
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296–327
26. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G (2004) Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 8:R60–R5
27. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–46
28. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, et al (2004) Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 57:898–912
29. Callum K, Bradbury A (2000) ABC of arterial and venous disease: acute limb ischaemia. *BMJ* 320:764–7
30. Eliason JL, Wakefield TW (2009) Metabolic consequences of acute limb ischemia and their clinical implications. *Semin Vasc Surg* 22:29–33
31. Walker TG (2009) Acute limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* 12:117–29
32. Selvin E, Erlinger TP (2004) Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 110:738–43
33. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, et al (2010) Characteristics and outcome of patients hospitalised for lower extremity peripheral artery disease in France: the COPART Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:577–85
34. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45:S5–S67
35. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC (2010) Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001099
36. Myers SI, Myers DJ, Ahmend A, Ramakrishnan V (2006) Preliminary results of subintimal angioplasty for limb salvage in lower extremities with severe chronic ischemia and limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 44:1239–46
37. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA (1998) A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med* 338:1105–11
38. McCullough PA (2008) Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 51:1419–28