

Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado



Tesis

Presentado ante las autoridades
de la Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Pediatría

Marzo 2012



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Leslie Alejandra Villatoro Amezcuita

Carné Universitario No.: 100017278

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardiaco"**.

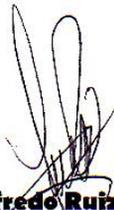
Que fue asesorado: Dr. Gonzalo Calvimontes

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2012.

Guatemala, 13 de marzo de 2012


Dr. Carlos Humberto Vargas Rey, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Índice

Contenido	Página
I. Resumen	1
II. Introducción	3
III. Antecedentes	5
IV. Objetivos	25
V. Materiales y métodos	27
VI. Resultados	31
VII. Análisis y discusión de resultados	33
VIII. Anexos	
Anexo No.1	
Boleta de recolección de datos	35
Anexo No. 2	
Consentimiento informado	36
IX. Bibliografía	39

Índice de graficas

Contenido	Página
Tabla No. 1 RR de Nefropatía inducida por medio de contraste en relación con cardiopatías	31
Tabla No. 2 RR del uso de medio de contraste que excede 2 cc/Kg	31
Tabla No. 3 Distribución de los casos según el grupo etario	31
Tabla No. 4 Cardiopatías que presentaron Nefropatía inducida por medio de contraste	32
Tabla No. 5 Niveles de creatinina antes y después del cateterismo y el porcentaje de incremento	32

I. RESUMEN

En el presente estudio se incluyeron 115 pacientes a quienes se les realizó cateterismo cardiaco diagnostico en Unidad Nacional de Cirugía Cardiovascular (UNICAR), durante los meses de enero 2009 a febrero 2010, con los objetivos de determinar la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste (NIMC), determinar su relación con la cantidad de medio de contraste utilizado, determinar si existe relación entre NIMC con las cardiopatías congénitas. La incidencia de NIMC fue de 13.04%, lo cual representa quince casos como objeto de estudio. Del análisis de RR se estableció que el riesgo de una cardiopatía de presentar NIMC secundario a la realización de cateterismo es de 1.07 RR 1.07 (IC 0.41 a 2.80 chi:0.02 p=0.08) valores no estadísticamente significativos. Se evidencio que el uso de medio de contraste en aquellos que recibieron más de 2 cc/ Kg presentaron un riesgo de 1.53 veces más de presentar NIMC que los que recibieron menos de 2 cc/Kg. Los datos fueron analizados con la prueba estadística t pareada. El grupo etario de mayor incidencia fue el comprendido entre nacimiento y 1 año de vida lo que coincide con el mayor porcentaje de procedimientos realizados.

II. INTRODUCCION

La nefropatía inducida por medio de contraste (NIMC) es una causa importante de injuria renal aguda en el ámbito hospitalario, generando altos costos al sistema de salud, morbilidad significativa y una mortalidad considerable. Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo ($>25\%$) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de lesión renal aguda. Su incidencia según el estudio RAPPID (Baker et al) fue de 21%, en tanto que Boccalandro et al encontraron una incidencia de 12%. McCullough et al realizaron un metaanálisis que contó con 2.727 pacientes incluidos en 16 estudios clínicos doble ciego, aleatorizados, y controlados (diabéticos y con enfermedad renal crónica). Encontrando que el uso del medio de contraste isoosmolar iodixanol se asoció a una pequeña elevación en los niveles de creatinina sérica, y a una baja incidencia de nefropatía por medios de contraste comparado con el uso de agentes hipoosmolares, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes o ambas patologías. Los datos actuales no soportan la teoría, de que todos los medio isoosmolares ofrecen mejores resultados que los medios hipoosmolares (11,15).

Se considera que los pacientes pediátricos tienen un menor riesgo de desarrollar nefropatía ya que el tejido renal no ha sido expuesto a insultos desencadenados por enfermedades crónicas u otras que dañen su función (1).

Varios estudios han revelado un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad cuando se utilizan medios de contraste iónico de alta osmolaridad como por ejemplo Schwab et al evaluaron 443 pacientes quienes recibieron iopamidol vs. diatrizoato sin encontrar ninguna diferencia en la incidencia de nefropatía entre el uso de agente no iónico o iónico. Rudnick et al compararon 1196 pacientes quienes recibieron iohexol vs. diatrizoato, encontrando una menor incidencia de nefropatía con el uso de agente no iónico en pacientes con enfermedad renal de base y diabetes. Davidson et al analizaron 815 pacientes quienes recibieron iodixanol vs. ioxaglate, sin evidenciar diferencia alguna en la incidencia de falla renal en los dos grupos. Barrett y Carlisle realizaron un metaanálisis con datos derivados de 31 estudios clínicos, que incluía pacientes con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a inyección intraarterial de contraste. Una significativa reducción de la incidencia de nefrotoxicidad fue evidenciada en

quienes recibieron medios de baja osmolaridad.

Los casos de NIMC se han relacionado a una serie de factores de riesgo dentro de los cuales se pueden mencionar: insuficiencia renal previa, diabetes, fallo cardíaco congestivo, depleción de volumen y volumen utilizado de medio de contraste, esto ha dado como resultado que se hayan identificado medidas preventivas para aminorar el riesgo de nefropatías tras el uso de medio diagnóstico, es importante estudiar el número de casos en el hospital ya que se podrán tomar las medidas preventivas necesarias. (1,2)

El estudio se realizo con pacientes comprendidos entre los recién nacidos hasta los 18 años a quienes se les realicen cateterismo cardíaco diagnóstico y terapéutico en UNICAR durante los meses de enero 2009 a diciembre 2010.

III. ANTECEDENTES

La NIMC es una causa importante de falla renal aguda en el ámbito hospitalario, generando altos costos al sistema de salud, morbilidad significativa y una mortalidad considerable. Se trata de un desorden iatrogénico consistente en un aumento absoluto (>0.5 mg) o relativo ($>25\%$) de la creatinina sérica comparado con el basal, que ocurre dentro de las 24-48 horas después de la exposición a un medio de contraste, en ausencia de otra causa de lesión renal aguda. Son muchos los factores de riesgos que pueden predisponer para su presentación clínica (1).

Se han experimentado una gran cantidad de estrategias preventivas, con el propósito de reducir la carga en términos de morbilidad y mortalidad derivadas de esta condición patológica, sin embargo, los resultados no son alentadores. Dentro de estas estrategias algunas han sido claramente inefectivas como el manitol, péptido atrial natriurético, teofilina, prostaglandina E y antagonistas de endotelina, en tanto que otros como la furosemida y dopamina son potencialmente dañinas (2).

La evidencia actual soporta el uso de la infusión intravenosa de solución salina a 0.9% a 1 cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico. Por otra parte los datos obtenidos de los estudios clínicos para evaluar el efecto de la N-acetilcisteína en la prevención de la nefropatía por contraste, no son concluyentes (incluso contradictorios), sin embargo, la carencia de efectos secundarios y el potencial efecto benéfico, permite su uso rutinario como medida preventiva especialmente en pacientes de alto riesgo. Adicionalmente, si la premura del tiempo no permite la hidratación previa, la literatura soporta preferiblemente el uso de bicarbonato intravenoso isotónico una hora previa al procedimiento y continuar durante seis horas después del mismo (3).

Con el incremento en el tipo y número de procedimientos diagnósticos que se realizan de manera rutinaria en los servicios de imagenología, la injuria renal secundaria a la exposición de medios de contraste, se ha convertido en una condición clínica frecuente a nivel intrahospitalario. La NIMC es uno de los

factores etiológicos más importante de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados, constituyéndose en una causa significativa de morbimortalidad, altos costos y estancias hospitalarias prolongadas.

Los avances en el conocimiento sobre su fisiopatología se han incrementado en los últimos años, sin embargo, el verdadero impacto de las múltiples estrategias experimentadas para su prevención ha sido decepcionante.

En general el pico de creatinina ocurre dentro de los 3 a 5 días de la aplicación del radiofármaco (1), sin embargo, una pequeña proporción de pacientes pueden desarrollar la nefropatía después de una semana de la aplicación del medio. Esta definición es ampliamente usada dada su sensibilidad, ya que requiere pequeños cambios en la concentración de creatinina para el diagnóstico (2).

Los reportes de incidencia pueden variar en muchos estudios debido a las diferencias en la definición, tipo y dosis de medio de contraste, procedimientos diagnósticos y la coexistencia de otras causas potenciales de falla renal aguda.

La nefropatía por medio de contraste se constituye como la tercera causa más común de falla renal aguda en pacientes adultos hospitalizados, explicando 12% de los casos (3). La prevalencia derivada de estudios que incluían pacientes con enfermedad renal crónica en diversos estadios, diabetes mellitus o en quienes el protocolo estándar de hidratación no fue administrado oscila alrededor de 12% y 26%. En los pacientes sin factores de riesgo se ha reportado una prevalencia de 3.3% (1).

Los datos sugieren que entre 0,44 a 0,8% de los pacientes expuestos a un medio de contraste serán tributarios de terapia de remplazo renal con diálisis (4), en tanto que entre un 5 y 10% de los que cursan con la nefropatía ya insaturada requerirán diálisis de manera transitoria y menos de 1% de forma definitiva (4). Actualmente, la mayoría de estudios son en pacientes adultos, y son muy pocos los estudios en pacientes pediátricos lo que justifica llevar a cabo el actual estudio para determinar la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste.

En imagenología médica, la palabra contraste hace referencia a la diferencia en la escala de grises de la imagen, es decir, una imagen uniformemente gris no tiene contraste, mientras que una imagen con muchas transiciones desde blanco brillante a negro absoluto muestra un elevado contraste.

Los medios de contraste se clasifican como hipo, iso o hiperosmolares, según posean una osmolaridad menor, igual o mayor respectivamente en relación con la del plasma. De igual forma pueden clasificarse como iónico o no iónicos con base en su potencial de disociación. Dentro del grupo de los medios de contraste iónicos o de alta osmolaridad (1500-800 mosmol/kg) se encuentran el meglumine (diatrizoato, gadopentate, iodipamide, y el iothalamato), diatrizoato y el iothalamato sódico. Los no iónicos o de baja osmolaridad (600-850 mosmol/kg) incluyen el gadoteridol, iohexol, ioversol, metrizamide y el iopamidol; en tanto que dentro del grupo de los isoosmolares (290 mosmol/kg) se incluye el iodixanol (5).

Los amidotrizoatos (amidotrizoato de meglumina y amidotrizoato sódico) son compuestos orgánicos monoméricos iónicos yodados. Dada su elevada osmolaridad y las soluciones hipertónicas resultantes, se asocian a una elevada incidencia de efectos adversos. La osmolaridad para una densidad determinada se puede reducir con el uso de un medio dimérico iónico como el iotroxato de meglumina, que contiene el doble de átomos de yodo en una molécula, o con la administración de un medio no iónico como el iohexol. Los medios de baja osmolaridad como este último, se asocian a una menor incidencia de algunos efectos adversos, pero generalmente son más costosos. Otros agentes como el ácido iopanoico (un compuesto orgánico monomérico iónico yodado), permiten su aplicación por vía oral (6).

En términos generales el riñón es un órgano susceptible de sufrir lesión por agentes exógenos. Los aspectos fisiológicos implicados en dicha susceptibilidad se relacionan con el alto volumen sanguíneo del que es tributario (lo que le expone por mayor tiempo al tóxico), la excreción renal y la subsiguiente concentración tubular que permite una mayor cantidad del agente, y finalmente el pH urinario que favorece la precipitación de algunas sustancias. Los medios de contraste son agentes exógenos frecuentemente implicados en la génesis de injuria renal aguda. Son muchos los factores implicados en la fisiopatología de la nefropatía por medios de contrastes. Dado su carácter multifactorial los eventos fisiopatológicos que la expliquen no son conocidos con precisión. Probablemente una combinación de cambios en la hemodinámica renal, toxicidad directa y efectos deletéreos de la osmolaridad del medio,

converjan para producir injuria renal después de la exposición al medio de contraste (7). Son tres los eventos claves que intervienen en la fisiopatología de la NIMC: primero un efecto nefrotóxico mediado de manera directa, segundo la presencia de microembolización ateroembólica a nivel renal desencadenada durante el procedimiento (presente hasta en 50% de los casos) y tercero vasoconstricción intrarrenal (6).

Existen diferencias marcadas en la oxigenación entre la corteza y la médula que hacen más propensa a esta última a sufrir los efectos de la isquemia. La presión parcial de oxígeno a nivel cortical es de alrededor de 50 mm Hg., en tanto que en la médula es de 10–20 mm Hg (5). En modelos animales, la inyección de medios de contraste reduce el flujo sanguíneo medular, disminuye el contenido tisular de oxígeno e incrementa la agregabilidad de los eritrocitos (10). La respuesta hemodinámica al contraste es bifásica, con un incremento en el flujo sanguíneo renal durante los primeros 20 minutos, seguido de una reducción en la perfusión medular que puede persistir por horas o incluso días (11). Estos modelos han permitido observar cambios histológicos secundarios a la exposición del medio, tales como necrosis epitelial (principalmente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en la médula) cuya intensidad está directamente relacionada con el grado de compromiso en la función renal (12).

El imbalance entre sustancias biológicamente activas, vasoconstrictoras y vasodilatadoras, puede explicar el predominio de la vasoconstricción, sobre todo a nivel medular. Algunos estudios han implicado alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona, síntesis de óxido nítrico, metabolismo de adenosina, producción de prostaciclina y endotelina como parte del complejo fisiopatológico. Las sustancias vasoconstrictoras implicadas son la vasopresina, angiotensina II, dopamina, adenosina y la endotelina, en tanto que las vasodilatadoras, incluye el óxido nítrico y la prostaciclina. Otros factores implicados en la reducción del flujo sanguíneo renal son el incremento en la viscosidad sanguínea y de la agregación eritrocitaria inducidas por el contraste (13). Los datos experimentales revelan efectos hemodinámicos a nivel renal con el uso de sustancias hiperosmolares, independiente de si son o no medios de contrastes. La solución salina hiperosmolar y el manitol pueden causar vasoconstricción renal, reducción en el flujo sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular (14).

El mecanismo a través del cual se incrementa la producción de radicales libres no es bien conocido, sin embargo, estas moléculas pueden tener un efecto directo sobre la membrana basal y el mesangio, e indirecto mediante la estimulación de la quimiotaxis (15). Una posible explicación a la generación de estas especies reactivas es la capacidad intrínseca que tienen la molécula de yodo y el ácido benzoico, constituyentes de los medios de contraste, para inducir su producción (16).

La nefrotoxicidad directa mediada por radiocontrastos ha sido evidenciada por cambios histopatológicos como la vacuolización celular epitelial, inflamación y necrosis celular. La apoptosis, la reducción de la maquinaria enzimática antioxidante y la generación de especies reactivas de oxígeno, también han sido involucrados (17).

La función renal de base antes de la administración del medio de contraste es el mayor predictor del deterioro de la tasa de filtración glomerular después de su administración. En ausencia de enfermedad renal preexistente la incidencia es mucho más baja. En pacientes con creatinina sérica basal menor de 2 mg la incidencia parece estar incrementada si son diabéticos, aunque este riesgo es similar en aquellos con creatinina sérica mayor de 2, independiente de la presencia de diabetes, sin embargo, no se ha podido demostrar que en pacientes diabéticos sin lesión renal exista mayor riesgo (17).

Se han realizados estudios en NIMC en niños los cuales evidencian que en pacientes con diagnóstico de enfermedad cardíaca congénita y función renal normal, a quienes se les administra dosis de medio de contraste estándar durante la angiocardiógrafa no produce algún daño aparente (18).

Algunas condiciones clínicas como la falla cardíaca, se constituyen como un factor de riesgo independiente e incrementa ostensiblemente el riesgo en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica de base (1). El incremento en la edad, relacionado con la declinación de la filtración glomerular es otro factor independiente. Algunos estudios revelan un riesgo tres veces mayor en octogenarios comparado con pacientes jóvenes (10).

Algunas características inherentes al medio de contraste e independientes del paciente son importantes, como factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. Algunos estudios han revelado un incremento en el riesgo de

nefrotoxicidad cuando se utilizan medios de contraste iónico de alta osmolaridad. Schwab et al evaluaron 443 pacientes quienes recibieron iopamidol vs. diatrizoato sin encontrar ninguna diferencia en la incidencia de nefropatía entre el uso de agente no iónico o iónico. Rudnick et al compararon 1196 pacientes quienes recibieron iohexol vs. diatrizoato, encontrando una menor incidencia de nefropatía con el uso de agente no iónico en pacientes con enfermedad renal de base y diabetes. Davidson et al analizaron 815 pacientes quienes recibieron iodixanol vs. ioxaglate, sin evidenciar diferencia alguna en la incidencia de falla renal en los dos grupos. Barrett y Carlisle realizaron un metaanálisis con datos derivados de 31 estudios clínicos, que incluía pacientes con enfermedad renal crónica que fueron sometidos a inyección intraarterial de contraste. Una significativa reducción de la incidencia de nefrotoxicidad fue evidenciada en quienes recibieron medios de baja osmolaridad. Por el contrario no se encontró beneficio en pacientes con función renal normal (con o sin diabetes) o en quienes recibían el medio intravenosamente. Aspelin et al (NEPHRIC trial) compararon los efectos de un medio no iónico iso-osmolar (iodixano) vs. uno no iónico de baja osmolaridad (iohexol). El estudio incluyó 129 pacientes con diabetes y creatinina =1.5 mg/dL, que serían sometidos a angiografía coronaria o de vasos periféricos. No hubo diferencias en los niveles basales de creatinina (1.49 vs. 1.6 mg/dL), ni en el volumen del medio (163 vs. 162 mL) entre los pacientes que recibieron iodixanol o iohexol. La incidencia de nefropatía por contraste fue de 3% en el grupo de iodixanol y de 26% en el grupo de iohexol ($P = 0.002$); sin embargo, otros estudios con odixanol han revelado una incidencia más alta de nefropatía por contraste. En el estudio RAPPID (Baker et al) fue de 21%, en tanto que Boccalandro et al encontraron una incidencia de 12%. McCullough et al realizaron un metaanálisis que contó con 2.727 pacientes incluidos en 16 estudios clínicos doble ciego, aleatorizados, y controlados (diabéticos y con enfermedad renal crónica). Encontrando que el uso del medio de contraste isoosmolar iodixanol se asoció a una pequeña elevación en los niveles de creatinina sérica, y a una baja incidencia de nefropatía por medios de contraste comparado con el uso de agentes hipoosmolares, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes o ambas patologías. Los datos actuales no soportan la teoría, de que todos los medio isoosmolares ofrecen mejores resultados que los medios hipoosmolares (11,15)

Con base en lo anterior podríamos concluir que el uso de medios hipo o isoosmolares se ha asociado a una reducción de la incidencia de nefropatía por medios de contraste en pacientes de alto riesgo, especialmente diabéticos. Tienen poca o nula ventaja cuando se les compara con los medios iónicos en pacientes con función renal normal (grupo de bajo riesgo). Sin embargo,

muchos centros eliminaron los medios de contraste hiperosmolares basados en la menor tolerabilidad y mayor hipersensibilidad hacia estos últimos.

El volumen del infundido se relaciona de manera directa con el riesgo de injuria renal. En pacientes sometidos a angiografía coronaria, cada 100 ml administrado de medio de contraste se asocia a un incremento significativo de nefropatía de un 12% (OR 1.12 por cada 100 mL $p = 0.02$) (1). Para pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg/dl, un volumen infundido <125 ml se asoció a un incremento de 2% del riesgo de desarrollar nefropatía, mientras que un volumen > 125 se asoció a un incremento de 19%, concluyéndose que dosis menores de 2 ml /kg son seguras. Dosis superiores se asociaron con un incremento en el riesgo de diálisis y de la mortalidad intrahospitalaria, de igual forma, independiente del volumen, la infusión del medio por segunda vez, dentro de las 72 horas después de la primera aplicación, también es un factor de riesgo. (4)

Los factores predictores van íntimamente relacionados con los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. Mehran et al desarrollaron un sistema de puntuación, que permite la predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de la aplicación de un medio de contraste, con base en criterios clínicos y de laboratorio. De igual forma, este método nos permite estimar el riesgo de necesidad de diálisis en este grupo de pacientes.

En la mayoría de los casos de falla renal aguda post administración de medios de contraste, la disminución de la función renal es leve y transitoria.

La NIMC usualmente se manifiesta como una falla renal aguda no oligúrica. Esta forma de presentación es más común en aquellos pacientes con niveles séricos de creatinina cercanos a la normalidad, previo a la administración del contraste. En la forma oligúrica la severidad de la misma y la intensidad de la elevación de la creatinina sérica dependen de los niveles basales de esta última, previa a la administración del medio. Los pacientes con un compromiso leve o moderado de la función renal antes del procedimiento, usualmente presentan oliguria durante 2 a 5 días, con recuperación de la función renal alrededor del séptimo día. La necesidad de diálisis es infrecuente en este grupo de pacientes. El promedio en días de hospitalización para los pacientes que requieren diálisis es de alrededor de 17 días, en tanto que los que no reciben terapia dialítica, permanecen en promedio dos días (7).

La NIMC se desarrolla usualmente dentro de las 24 a 48 horas después de la realización del estudio contrastado e inusualmente puede acompañarse de oliguria. En 80% de los casos la elevación de azoados inicia en las primeras 24 horas. Típicamente el pico de elevación ocurre entre el segundo y tercer día y el retorno a los valores basales se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la exposición al medio (8).

Un hallazgo frecuente en la forma oligúrica, es la presencia de una baja fracción de excreción de sodio en los estadios iniciales, pese a no existir evidencia clínica de depleción de volumen. Incluso en ausencia de incremento en los niveles de creatinina, el radiocontraste puede alterar el sedimento urinario en diferentes grados de intensidad, mostrando células epiteliales, cilindros hialinos, granulados y ocasionalmente cristales (9).

Nefroprotección

El término de nefroprotección ha sido ampliamente utilizado en los últimos años para definir las diversas medidas preventivas y terapéuticas que tienen como objetivo mejorar el pronóstico y evitar el deterioro de la función renal, disminuir la necesidad de diálisis o aumentar el tiempo de llegada a ella, mejorar y optimizar el manejo de pacientes a riesgo de lesión renal.

Son muchas las estrategias farmacológicas que se han utilizado con el objetivo de prevenir la nefropatía en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos radiológicos. La mayoría de estas terapias se han derivado del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos por medio del laboratorio. Dentro de estas estrategias podemos citar aquellas que propenden la inhibición de la vasoconstricción renal como la teofilina, nifedipina, captopril, fenoldopan, antagonistas del receptor de endotelina y el péptido natriurético auricular (4).

Otras medidas utilizadas incluyen la hemofiltración profiláctica ocho horas previas y 24 horas post medio de contraste y la hemodiálisis profiláctica post uso del medio para removerlo (4).

Los pacientes con función renal normal y sin factores de riesgo establecidos para nefropatía por medios de contraste en general no requieren intervenciones profilácticas antes del procedimiento (3).

Hidratación

La hidratación ha sido la estrategia profiláctica más utilizada en la prevención de la nefropatía por contraste. Esta propiedad es probablemente debida a la capacidad de diluir las altas concentraciones de sustancias tóxicas a nivel tubular, evitar el contacto prolongado de las mismas con el tejido renal y garantizar un adecuado flujo sanguíneo a nivel medular. Son muchos los estudios que revelan un efecto benéfico, sin embargo, continúa la discusión sobre el mejor régimen por utilizar (14).

Trivedi et al evidenciaron una menor elevación de la creatinina, en pacientes que recibieron solución salina normal por 24 horas antes y 12 horas después del procedimiento, con respecto a aquellos que recibieron hidratación oral (3.7% vs. 34.6%) (14). Bader et al compararon el uso de hidratación venosa con solución salina normal durante 12 horas previas al estudio contrastado, vs. la hidratación oral más un bolo simple de solución salina normal endovenoso, encontrando una menor declinación en la tasa de filtración glomerular en aquellos que recibieron hidratación venosa continua (-18.3 vs. -34.6 ml/min/1.73 m² superficie corporal) (13). Mueller et al compararon dos grupos de pacientes, quienes recibieron solución salina normal (0.9%) vs. solución salina hipotónica (0.45%), infundidas a razón de 1cc/kg/hora por 24 horas previas al procedimiento, encontrando una menor elevación de los niveles de creatinina a las 48 horas en el grupo que recibió solución salina normal (0.7 % vs. 2.0%. P = 0.04) (14). La concentración media de creatinina fue muy parecida en los dos grupos (0.92 mg/dl 0.9% vs. 0.93 mg/dl 0.45%), además, teniendo en cuenta la población de bajo riesgo incluida en el estudio, el impacto de las dos terapias no puede ser valorado adecuadamente. Por el momento podemos concluir que la mayor ventaja de la solución salina normal es claramente demostrada en pacientes con función renal normal y con bajo riesgo de nefropatía, sin embargo, esta superioridad no es evidente en los pacientes con moderado a severo compromiso de su función renal.

Estos datos realzan la importancia de la ruta de hidratación (endovenosa preferiblemente), el modo de administración (infusión continua) y el tipo de líquido por utilizar (solución salina normal al 0.9%). La evidencia actual soporta con la mayor significancia estadística el uso de la infusión IV de solución salina al 0.9% a 1cc/kg/hora, 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del medio de contraste, haciendo una vigilancia estricta del balance hídrico.

Bajo el concepto de que el incremento en el pH inducido por el bicarbonato puede reducir la formación de radicales libres de oxígeno, Merten et al enrolaron 119 pacientes, con creatinina promedio de 1,8 mg/dl, programados para procedimientos radiológicos con iopamidol como medio de contraste, en dos grupos para recibir 154 meq/l de bicarbonato vs. solución salina al 0.9% a 3 ml/kg una hora antes de la aplicación del medio y 1 ml/kg/hr por seis horas postaplicación del mismo. Se evidenció un incremento de la creatinina sérica por encima de 25% en 1,7% de los casos del grupo de bicarbonato frente a 13,6% (OR 0.88, 95% CI 0.79–0.97) en el grupo de solución salina normal ($p = 0.02$) la media de creatinina fue de 1.71 y 1.89 mg/dL, y el promedio del volumen del medio de contraste fue de 134 y 130 ml respectivamente (15). Concluyeron que la hidratación con bicarbonato de sodio antes de la exposición al medio, es más efectiva que la hidratación simple con solución salina normal para la profilaxis de la nefropatía por medios de contraste. Sin embargo, algunos aspectos del diseño metodológico del estudio y su finalización precoz, no permiten obtener recomendaciones al respecto. En el estudio RENO, sometieron a un protocolo de hidratación rápida con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína, a 56 pacientes programados para intervención coronaria percutánea de emergencia, iniciando la infusión justo antes del procedimiento. De igual forma 55 pacientes recibieron el protocolo de hidratación estándar consistente en la infusión de solución salina normal a razón de 1 cc/kg/hora 12 horas antes de la intervención. Ambos grupos recibieron dos dosis orales de N-acetilcisteína al día siguiente. Una elevación de la creatinina sérica $>0.5\%$ fue observada en un paciente (1.8%) del grupo del bicarbonato más N-acetilcisteína, mientras que en el grupo de hidratación simple se presentó en 12 pacientes (21.8%; $p<0.001$). En un paciente (1.8%) del primer grupo se documentó falla renal aguda anúrica, en tanto que en el último grupo se registró en siete pacientes (12.7%; $p=0.032$); los autores concluyeron que una rápida hidratación con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína aplicada antes de la inyección del medio de contraste, es una medida efectiva y segura para la prevención de la nefropatía por medios de contraste en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea de emergencia (16).

Briguori et al realizaron un ensayo clínico con el propósito de evaluar el papel que podría desempeñar el bicarbonato de sodio y el ácido ascórbico como nefroprotector. Para tal fin, 326 pacientes con enfermedad renal crónica (creatinina sérica ≥ 2.0 mg/dL y/o una tasa de filtración glomerular estimada <40 mL/1.73 m²) programados para procedimientos vasculares percutáneos (coronarios y/o periféricos) fueron aleatorizados a recibir profilácticamente uno de los siguientes tres esquemas: solución salina al 0.9% en infusión más N-

acetilcisteína, bicarbonato de sodio en infusión más N-acetilcisteína y solución salina al 0.9% más ácido ascórbico más N-acetilcisteína. Todos los pacientes recibieron iodixanol; el desenlace primario fue un incremento en la concentración de la creatinina sérica $\geq 25\%$ con respecto al basal antes de las 48 horas posprocedimiento. La nefropatía por medios de contraste se presentó en 11 de 111 pacientes (9.9%) en el grupo de solución salina más N-acetilcisteína, en dos de 108 pacientes (1.9%) en el grupo de bicarbonato más N-acetilcisteína ($P=0.019$ por el test exacto de Fisher vs. el grupo de solución salina más N-acetilcisteína) y en 11 de 107 (10.3%) en el grupo de solución salina más ácido ascórbico más N-acetilcisteína ($P=1.00$ vs. grupo de solución salina más N-acetilcisteína). Los autores concluyeron que la estrategia de suplementación de volumen con bicarbonato de sodio más N-acetilcisteína demostró ser superior a la combinación de solución salina normal con N-acetilcisteína sola o con la adición de ácido ascórbico para la prevención de nefropatía por medios de contraste en pacientes de mediano a alto riesgo (17).

Una gran ventaja de los protocolos que incluyen bicarbonato con respecto a otras medidas preventivas, es que no requiere infusiones con gran antelación. Este hecho es una enorme ventaja para aquellos pacientes que ameritan procedimientos de emergencia, donde no es posible utilizar esquemas que impliquen más de una hora de preparación para obtener un verdadero impacto en la prevención de esta patología.

Diuréticos

Según datos derivados de modelos animales, la furosemida y el manitol reducirían la severidad del daño en la falla renal aguda, gracias a su capacidad de mantener la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, además de reducir el consumo de oxígeno y el transporte activo a nivel tubular. Sin embargo, los estudios clínicos han revelado efectos deletéreos sobre la función renal en pacientes con algún tipo de injuria renal aguda (18).

Weinstein et al encontraron una elevación significativa en los niveles de creatinina de nueve pacientes que recibían solución salina más furosemida con respecto a aquellos que recibían hidratación sola (19). Stevens et al (PRINCE trials) sometieron 98 pacientes con enfermedad renal de base a recibir hidratación con solución salina normal vs. furosemida, manitol y dopamina como terapia combinada, sin encontrar algún beneficio en la terapia diurética y vasodilatadora combinada con respecto a la hidratación simple (5).

Weisberg et al analizaron 50 pacientes quienes recibieron solución salina normal, dopamina, manitol o péptido natriuético atrial, encontrando una mayor incidencia de nefropatía por medio de contraste en pacientes diabéticos tratados con dopamina, pese a evidenciarse un incremento en el flujo sanguíneo renal. Hans et al aleatorizaron 55 pacientes para recibir hidratación simple con solución salina vs. dopamina, no se observó beneficio significativo en el grupo de dopamina, aunque en los pacientes con creatinina =2 mg/dL la declinación de la filtración glomerular fue menor. Gare et al analizaron 68 pacientes quienes recibieron solución salina normal vs. dopamina, sin encontrar beneficio significativo en el grupo de dopamina con respecto al de hidratación simple. Abizaid et al enrolaron 60 pacientes para recibir solución salina normal vs. dopamina o aminofilina, sin observarse beneficio con la terapia vasodilatadora en relación con la hidratación sola. El metaanálisis de Kellum et al concluyó que hay un pobre poder estadístico que excluye cualquier efecto de la dopamina sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda o de necesidad de de diálisis, por lo cual sugieren que su uso rutinario debe ser eliminado (16).

Calcio antagonistas

Los calcioantagonistas son otro grupo de fármacos evaluados en la prevención de la injuria renal secundaria a la exposición de medios de contrastes, bajo la premisa de sus propiedades vasodilatadoras. Neumayer et al analizaron 35 pacientes quienes recibieron durante tres días nitrendipino vs. placebo observando un posible efecto protector del nitrendipino, con una reducción significativa del grado de proteinuria y de la severidad de la declinación en la filtración glomerular después de la aplicación del contraste. Russo et al evaluaron 30 pacientes quienes recibieron nifedipino de acción prolongada antes de la administración de un medio de contraste de alta osmolaridad vs. ningún tratamiento, concluyendo que los calcioantagonistas atenúan la declinación de la tasa de filtración glomerular inducida por el medio de contraste. En tanto que Khoury et al enrolaron 85 pacientes a recibir nifedipina oral vs. ningún tratamiento previo a la administración del medio, sin encontrar ninguna diferencia en los dos grupos. Esta evidencia no apoya el uso rutinario de calcioantagonistas como medida preventiva. La endotelina es un potente vasoconstrictor que se encuentra elevado en la orina de los pacientes con nefropatía por contraste. En modelos animales los antagonistas del receptor de la endotelina han mostrado un incremento en el flujo sanguíneo renal, en la tasa de filtración glomerular y una reducción en la vasoconstricción arterial renal inducida por el medio de contraste. Sin embargo, Wang et al

compararon 158 pacientes quienes recibieron hidratación simple con solución salina normal vs. el antagonista del receptor de la endotelina SB 209670 observando que la media del incremento de la creatinina y la incidencia de nefropatía fue mayor en el último grupo. El uso de antagonistas de la endotelina se encuentra proscrito como medida profiláctica (20,21).

Agonistas de la Dopamina

El fenoldopam es un agonista selectivo del receptor D1 de la dopamina, que ha mostrado capacidad de incrementar el flujo sanguíneo medular y de disminuir el compromiso en la tasa de filtración glomerular secundaria a los medios de contraste en modelos de perfusión renal animal. A diferencia de la dopamina no desencadena vasoconstricción a dosis altas, siendo vasodilatador exclusivamente y posee la capacidad de aumentar el flujo sanguíneo tanto a nivel cortical como medular. Se ha utilizado en emergencia hipertensiva en pacientes con compromiso de la función renal. Kini y Sharma estudiaron 110 pacientes quienes recibieron fenoldopam IV antes del procedimiento, encontrando una reducción significativa de 76% en la incidencia de nefropatía. Tumlin et al analizaron 45 pacientes quienes recibieron fenoldopam vs. placebo, evidenciando un significativo aumento en la depuración del paraaminohipurato con el fenoldopam y una reducción el pico de creatinina sérica a las 72 horas. Stone et al aleatorizaron 315 pacientes con depuración de creatinina < 60 ml/min, a recibir fenoldopam a razón de 0.05 ug/kg/min vs. placebo, todos recibieron hidratación una hora antes de la aplicación del contraste y se continuó en infusión por 12 horas después. No se observaron diferencias en mortalidad a 30 días, necesidad de diálisis o rehospitalizaciones. El fenolpam es una promisoriosa terapia preventiva de la nefropatía por contraste, principalmente en pacientes diabéticos, a la espera de nuevos estudios que soporten su uso (4).

Prostaglandinas

Otro vasodilatador evaluado ha sido la prostaglandina E1. Sketch et al estudiaron 130 pacientes quienes recibieron prostaglandina E1 (PGE1) vs. placebo evidenciando una reducción significativa en los niveles de creatinina sérica con PGE1 a 20 ng/kg/min. comparado con el placebo. Se requiere de más estudios con este fármaco para determinar su verdadero impacto en la prevención de la nefropatía.

Antagonistas de la adenosina

La teofilina y la aminofilina (antagonistas de adenosina) también han sido propuestas como agentes profilácticos en nefropatía por contraste. Bagshaw et al en un metaanálisis encontraron que la media de elevación de los niveles séricos de creatinina medida a las 48 horas posprocedimiento, fue más baja en los pacientes que recibieron dicha medicación previa a la administración del medio. Sin embargo, la relevancia de este hallazgo no es suficiente para recomendarlo en el ámbito clínico.

N-acetilcisteína

Dado que las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres han sido implicados dentro de la fisiopatología de la nefropatía por contraste, los agentes antioxidantes con capacidad de neutralizar estas moléculas, se han vislumbrado como una opción preventiva. La N-acetilcisteína tiene la capacidad de incrementar la actividad de la óxido nítrico sintetasa, aumentar los niveles de S-nitrosothiol (molécula que actúa como aceptor de radicales libres), y de amortiguar los metabolitos implicados en las vías metabólicas que conducen a la muerte celular mediada por isquemia y apoptosis. Numerosos estudios han sido conducidos con el objetivo de evaluar la eficacia de este fármaco(18).

Tepel et al fueron los primeros en reportar los efectos nefroprotectores de la N-acetilcisteína. Dirigieron un estudio donde analizaron una cohorte de 83 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces al día vs. placebo, observando una reducción significativa de los niveles de creatinina en el grupo de N-acetilcisteína y una menor incidencia de nefropatía en este mismo grupo (2% vs. 21%, $p = 0.01$). Díaz-Sandoval et al (estudio APART) estudiaron 54 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces al día vs. placebo, evidenciando como en el caso anterior una reducción significativa de los niveles de creatinina en el grupo de N-acetilcisteína y una menor incidencia de nefropatía (8% vs. 45%, $p = 0.005$). Adamian et al también compararon 57 pacientes con el mismo esquema de N-acetilcisteína vs. placebo, observando una reducción de la incidencia de nefropatía en el primer grupo (2.9% vs. 36.4%, $p = 0.002$). Mouhayar et al analizaron 55 pacientes quienes recibieron N-acetilcisteína 600 mg vía oral tres veces por día previo a la cateterización, observando una reducción en los niveles de creatinina sérica en el grupo de N-acetilcisteína vs. el control histórico, siendo mayor el beneficio en los pacientes con creatinina >2 mg/dl. Briguori et al enrolaron 183 pacientes con

N-acetilcisteína 600 mg vía oral dos veces por día vs. placebo, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de nefropatía entre los dos grupos. Caputo et al evaluaron 79 pacientes quienes recibieron 1200 mg de N-acetilcisteína una hora antes del procedimiento y tres horas después del mismo sin evidenciar diferencias en la incidencia de nefropatía. Un reciente metaanálisis sugirió algún grado de beneficio con este fármaco (O.R 0.54 a 0.73 para nefropatía por medios de contraste) (25).

Kotlyar et al analizaron 60 pacientes distribuidos en tres grupos: hidratación simple con solución salina, solución salina más N-acetilcisteína 300 mg IV y solución salina más N-acetilcisteína IV, 1-2 h antes y por 2-4 h después del procedimiento, concluyendo que la prehidratación sola es menos complicada y más costo efectiva que la combinación de hidratación más N-acetilcisteína. Goldenberg et al aleatorizaron 80 pacientes en dos grupos: N-acetilcisteína 600 mg tres veces al día vs. placebo, todos los pacientes fueron hidratados con solución salina 0.45% (1cc/kg/hora) 12 horas previas y 12 horas después de ser sometidos a angiografía coronaria. Se presentó un incremento en la creatinina sérica =0.5 mg/dl a las 48 horas en 10% de los pacientes del grupo de N-acetilcisteína y en 8% del grupo placebo (P=0.52) con un promedio de estancia hospitalaria de dos días y de cuatro días respectivamente (P=0.44). No diferencia significativas entre los dos tipos de tratamiento (17).

Marenzi et al aleatorizaron 354 pacientes programados para angioplastia en tres grupos: 116 recibieron N-acetilcisteína 600 mg IV previo al procedimiento y 600 mg oral dos veces al día por 48 horas después de la angioplastia, 119 pacientes recibieron el doble de la dosis con igual esquema horario y 119 pacientes recibieron placebo. La creatinina sérica se elevó 25% o más con respecto a la basal después del procedimiento en 39 pacientes del grupo control (33%), 17 del grupo de la dosis estándar (15%), 10 del grupo que recibieron altas dosis (8%, P<0.001), la tasa de muerte y falla renal aguda que requirió terapia transitoria de remplazo renal o necesidad de ventilación mecánica fue de 21 (18%), 8 (7%), y 6 (5%) en los tres grupos respectivamente (P = 0.002), concluyendo que N-acetilcisteína oral y venosa puede prevenir la nefropatía por medio de contraste, con un efecto dosis dependiente en pacientes tratados con angioplastia primaria (18).

Zagler et al en un metaanálisis reciente que incluía 13 estudios aleatorizados con 1.892 pacientes, encontraron un RR de 0.68 (95% IC, 0.46-1.01), se incluyeron estudios aleatorizados-controlados con N-acetilcisteína, en

pacientes con daño de la función renal (creatinina >1.2 mg/dL) sometidos a angiografía coronaria, quienes recibían hidratación venosa y medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad; el desenlace primario fue la presentación de nefropatía por medios de contraste (definida como un incremento en la creatinina sérica >0.5 mg o >25% con respecto a la basal dentro de las primeras 48 horas después de la exposición al agente). Los autores concluyen que esta medida es mínimamente tóxica, sin embargo, los datos sobre su papel en la prevención de nefrotoxicidad no son conclusivos (19).

A la luz de la literatura con que contamos actualmente podríamos afirmar que los datos obtenidos de los diversos estudios, sobre la incidencia de nefropatía por medios de contraste con esta medida profiláctica, son insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia. Más datos son necesarios antes de que la N-acetilcisteína pueda ser recomendada con evidencia contundente para la prevención de la injuria renal secundaria a la exposición de radiocontraste. Uno de los grandes inconvenientes de la mayoría de los estudios con estos fármacos, es que se referencia como desenlace primario, el deterioro de la función renal en términos del incremento de la creatinina. Tendría más relevancia clínica la realización de estudios que valoraran otros desenlaces como la necesidad de técnicas de depuración extracorpórea, los días de estancia hospitalaria o la mortalidad derivada de esta nefropatía. Sin embargo, el uso de la N-acetilcisteína en el ámbito clínico no es cuestionable, ya que otras características de los estudios de los cuales se deriva su recomendación, tales como grupos heterogéneos, tipos de estudio, contraste y dosis, protocolo y dosis de N-acetilcisteína, hidratación y definición de nefropatía por contraste le favorecen, además de la carencia de efectos secundarios y el potencial efecto benéfico, permite su uso rutinario como medida preventiva especialmente en pacientes de alto riesgo.

Acido Ascórbico

Spargias et al, evaluaron la eficacia del ácido ascórbico como profilaxis para la prevención de la NIMC, encontrando una reducción de 62% en su incidencia en los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. Se requiere de más estudios para poder validar estos resultados preliminares.

Hemodiálisis Preventiva

Vogt et al realizaron un estudio donde sometieron pacientes de alto riesgo a hemodiálisis profiláctica durante tres horas después de la aplicación del medio de contraste vs. hidratación simple. No encontraron ningún beneficio en el grupo de hemodiálisis con respecto a la hidratación simple, incluso aquellos del grupo de terapia de soporte renal, presentaron mayor declinación de su función renal y un incremento en la necesidad de diálisis. Con base en esta evidencia podemos concluir que no se recomienda la hemodiálisis profiláctica en pacientes de alto riesgo. Marenzi et al aleatorizaron 114 pacientes con enfermedad renal crónica que serían sometidos a angiografía coronaria (30% eran diabéticos) a recibir hemofiltración venovenosa continua 4-6 horas antes del procedimiento y durante 18-24 horas después del procedimiento vs. hidratación simple con solución salina al 0.9% (1 mL/kg/h), evidenciando una elevación >25% de la creatinina basal de 5% en el grupo de terapia de remplazo renal vs. 50% del grupo con hidratación simple ($P < 0.01$), la mortalidad intrahospitalaria fue de 2% en el grupo de hemofiltración y de 14% en el grupo de solución salina ($P = 0.015$), en tanto que la mortalidad acumulativa a un año fue de 10% y 30%, respectivamente ($P = 0.01$). Es necesario hacer un análisis cuidadoso de los resultados derivados de este estudio, puesto que algunos aspectos técnicos como la remoción de creatinina por el mismo procedimiento, el exceso de medio de contraste usado y la utilización de N-acetilcisteína en el grupo de hidratación los hacen cuestionables. De igual forma, este mismo autor y sus colaboradores, aleatorizaron 92 pacientes con enfermedad renal crónica a recibir tres estrategias profilácticas para la prevención de nefropatía por medios de contraste: hidratación simple con solución salina al 0.45% (1 ml/kg /h) durante 12 horas antes y después de la exposición al contraste como grupo control, hidratación intravenosa por 12 horas antes del procedimiento, seguido por hemofiltración por 12 a 18 horas después del mismo y hemofiltración realizada seis horas antes y por 18 a 24 horas después de la aplicación del medio. Veinte pacientes (40%) en el grupo control, ocho pacientes (26%) en el grupo post hemofiltración y un paciente (3%) en el grupo pre/poshemofiltración presentaron nefropatía por medio de contraste ($P = 0.0013$); la hemodiálisis fue requerida en nueve (30%), tres (10%), y cero pacientes respectivamente ($P = 0.002$). La mortalidad intrahospitalaria fue de 20%, 10%, y 0% de los grupos nombrados anteriormente ($P = 0.03$). Concluyeron que la hemofiltración es un estrategia efectiva para la prevención de nefropatía inducida por medios de contraste en pacientes con enfermedad renal crónica que van a ser sometidos a procedimientos cardiovasculares. Recalcando la importancia de la prehemofiltración para la obtención de mejores resultados clínicos (13).

Es claro que se requiere de más estudios, con mejores diseños metodológicos para obtener conclusiones al respecto; sin embargo, este estudio representa un importante avance en la prevención de la NIMC (15).

El grupo de trabajo de farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) contraindica el uso de contrastes para resonancia magnética con gadodiamida (Omniscan®) en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático. La administración de contrastes con base en otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida, sólo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual. La administración de medicamentos y alimentos de Estados Unidos (FDA) recomienda no utilizar estos agentes, especialmente en dosis altas, en pacientes con tasa de filtración glomerular <15 ml/hora o aquellos que se encuentren en terapia dialítica. En la actualidad no hay datos que determinen la utilidad de la diálisis para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis sistémica nefrogénica; sin embargo, en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5, que hayan recibido contrastes con gadolinio es prudente iniciar o reforzar la hemodiálisis. En este grupo de pacientes el promedio de excreción de gadolinio es de 78%, 96% y 99% en la primera, segunda y tercera sesiones de hemodiálisis respectivamente (16).

La severidad de la nefropatía por medios de contraste puede variar desde una falla renal aguda no oligúrica limitada, hasta una falla renal que requiere diálisis transitoria o terapia de remplazo renal permanente. Algún grado residual de daño en la función renal es reportado hasta en 30% de los pacientes. Aunque en general se trata de un proceso autolimitado, algunos estudios observacionales la han relacionado con un incremento en la mortalidad. Dentro de las complicaciones más frecuentemente implicadas se encuentran los desórdenes hidroelectrolíticos (87%), sepsis (62%), falla respiratoria (58%) y sangrado (61%) (86). En un estudio la mortalidad fue de 34% para pacientes hospitalizados quienes presentaban nefropatía, comparada con 7% de los pacientes control. Marenzi et al encontraron una mortalidad elevada en pacientes hospitalizados que cursaban con NIMC comparados con aquellos que no (26% vs. 1% P<0.001) (18).

De igual forma la mortalidad se relacionó de manera directa con el grado de elevación de creatinina, siendo de 3.8% para pacientes con elevaciones de

le creatinina sérica entre 0.5–0.9 mg/dl, y de 68% cuando la elevación es >3.0 mg/dl. Comparado con los pacientes que no hacen nefropatía, los diabéticos presentan una mortalidad elevada (35.7% vs. 1.1%; $p < 0.05$). A un año la mortalidad es de 45.2% para los pacientes que requirieron diálisis y de 35.4% para quienes no requirieron diálisis. A los cinco años la mortalidad es de 44.6% para aquellos que presentaron falla renal, en tanto que en quienes no la presentaron es de 14.5% (21).

IV. OBJETIVO

4.1 General:

4.1.1. Determinar la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardíaco.

4.2 Específicos:

4.2.1 Determinar la cantidad y tipo de medio de contraste utilizado por paciente cuantificado en cc/Kg.

4.2.2 Determinar el grupo etario mas frecuentemente afectado.

4.2.3 Determinar si existe relación entre nefropatía inducida por medio de contraste con alguna cardiopatía congénita específica.

V. MATERIALES Y METODOS

5.1 Tipo de Estudio

Ensayo clínico, ya que se intervino en el paciente, al extraer muestras de sangre para describir la frecuencia de las variables que se eligieron en el diseño del estudio, es decir que se determinará la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes que se les realice cateterismos cardíacos diagnósticos durante el mes de enero 2009 al mes de febrero 2010 en UNICAR.

5.2 Población

Total de pacientes a quienes se les realizo cateterismos cardíacos diagnósticos y terapéuticos durante el mes de enero 2009 al mes de febrero 2010 en UNICAR.

5.3 Selección y tamaño de la muestra

Se tomo la muestra pacientes, la cual se obtuvo de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times p \times q}{(N-1) \left(\frac{k^2}{4} + pq \right)}$$

Donde

Universo= 240 pacientes (año 2008)

n= Tamaño de la muestra

K= 1.96 para el 95% de confianza

p= Frecuencia esperada del factor a estudiar 0.5

q= 1- p

n = 103

5.4 Unidad de análisis

Pacientes pediátricos a quienes se les realizo cateterismos cardíacos diagnósticos durante el mes de enero 2009 al mes de febrero 2010 en UNICAR y presentaron incremento de creatinina sérica de 0.5 mg/dL o un aumento del 25% del valor basal 48 horas después de realizado el procedimiento, o sea que presente nefropatía secundaria al medio de contraste.

5.5 Criterios de inclusión

1. Edad: 0 días – 17 años 11 meses
2. Cateterismo cardíaco

5.6 Criterios de exclusión:

1. Pacientes quienes fallecieron durante el cateterismo o dentro de las primeras 48 horas.
2. Que presentaron algún tipo de nefropatía previa al cateterismo.
3. Pacientes con síndrome dismorfogenético con anomalías renales.

5.7 Cuadro de operacionabilidad de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de días	Cuantitativa	Intervalo.	Días o años
Nefropatía	Disminución la filtración glomerular	Incremento de creatinina sérica de 0.5 mg/dL o un aumento del 25% del valor basal 48 horas después de realizado el procedimiento	Cuantitativa	Dicotomica	Si No
Genero	Diferencia física entre hombre y mujer	Femenino y masculino	Cuantitativa	Razón	Hombre Mujer
Incidencia	Porcentaje de presentación del evento por 100 pacientes	Casos nuevos de nefropatía inducida por medio de contraste por cada 100 ptes	Cuantitativa	Razón	Porcentaje

5.8 Instrumentos a utilizar para recolectar y registrar la información

Se lleno una boleta por cada paciente, ver anexo No. 1

Se utilizaron

500 hojas de papel en blanco tamaño carta

Computadora

Impresora

500 jeringas de 3 cc

500 tubos para muestra de química sanguínea

Investigador

5.9 Procedimiento para la recolección de la información

Dentro del estudio se incluyo a todos los pacientes a quienes se le realizo cateterismo cardíaco diagnóstico en UNICAR durante los meses de enero 2009 a febrero 2010, que cumplieron criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado, por lo tanto se explico a los encargados de dichos pacientes la finalidad del estudio al mismo tiempo se completaron los datos recolectados en cada boleta además de explicar el documento del consentimiento informado resolver dudas y obtener la aprobación mediante la firma del mismo. Posteriormente se realizo la primera extracción de sangre, para determinar creatinina sérica, para lo cual se le pedio a uno de los padres y/o encargados estar en compañía del paciente, seguido de la colocación de la ligadura a nivel medio de brazo derecho y/o izquierdo se tomo una muestra de sangre de aproximadamente 2 cc, bajo la técnica estéril ya conocida, dicha sangre se proceso en el laboratorio del UNICAR después de dicha extracción el paciente fue llevado a la sala respectiva para la realización del cateterismo cardíaco, bajo la técnica ya conocida. Posteriormente se realizo la segunda extracción de sangre, en la cual se cuantifico también la creatinina sérica, bajo la técnica ya descrita, esta se tomo 48 horas posterior a la inyección del medio de contraste, esta muestra se proceso de la misma manera que la primera muestra. Después se realizo una relación entre la creatinina sérica basal y la creatinina sérica 48 horas después con la finalidad de determinar nefropatía inducida por medio de contraste, se tomo como positivo si la creatinina sérica ha incrementado 0.5 mg/dL o hay un incremento del 25% en relación a la medición basal. Con los datos obtenidos se someterán al análisis estadístico. Todos los gastos que esto implique estarán cubiertos por el investigador.

5.10 Procedimiento para garantizar aspectos éticos

Se dio la información acerca del estudio incluyendo los beneficios y riesgos que esto conlleve, se solicitó leer y autorizar previamente la hoja de consentimiento informado, ver anexo No.2

5.11 Plan de análisis

Los datos se recopilaron en boletas de recolección de datos, las cuales se trasladaron a paquetes estadísticos Excel contando con una base de datos digital en la cual se procedió a realizar análisis con variables como la edad, diagnóstico, presencia de cardiopatías. De estos datos se obtienen: tasas, como cálculo de riesgo en la muestra tomada; porcentaje como probabilidad que ocurra un evento, a partir de paquete estadístico EpiInfo.

VI. RESULTADOS

Tabla No. 1 Demuestra el RR de Nefropatía inducida por medio de contraste en relación con cardiopatías

	NEFROPATIA	NO NEFROPATIA
CARDIOPATIA	9	58
NO CARDIOPATIA	6	42

Tabla No. 2 Demuestra RR del uso de medio de contraste que excede 2 cc/Kg

	Si	No
NO ADECUADO	10	56
ADECUADO	5	44

Tabla No. 3 Demuestra la distribución de los casos según el grupo etario

Grupo etario por edad en años	Nefropatía	No Nefropatía	Total	%
0.1-1.1	5	37	42	36,4
1.1-2.1	2	12	14	12,5
2.1-3.1	1	10	11	9,3
3.1-4.1	1	7	8	6,9
4.1-5.1	1	7	8	6,9
5.1-6.1	1	6	7	6,0
6.1-7.1	1	3	4	3,3
7.1-8.1	2	7	9	7,3
8.1-9.1		6	6	5,2
9.1-10.1		4	4	3,5
10.1-11.1	1	1	2	1,4
11.1-12.1		1	1	0,8
14.1-15.1		1	1	0,8
Total general	15	100	115	100

Tabla No. 4 Demuestra las cardiopatías que presentaron Nefropatía inducida por medio de contraste

Cardiopatía	Casos
CIA-CIV-PDA	1
Cierre de PDA	1
Situs inversus	1
Valvuloplastia aortica	4
CIA	1
CIV	1

Tabla No. 5 Demuestra los valores de creatinina sérica antes y después del cateterismo cardiaco y su incremento expresado en porcentaje

EDAD	CREATININA PRE CATETERISMO mg/dl	CREATININA POST CATETERISMO mg/dl	Aumento en porcentaje
6 meses	0.45	0.60	33%
8 meses	0.58	0.75	38%
12 meses	0.40	0.52	30%
12 meses	0.63	0.85	35%
13 meses	0.32	0.5	56%
20 meses	0.35	0.48	37%
24 meses	0.47	0.61	29%
2 años 4 meses	0.24	0.3	25%
3 años	0.58	0.75	29%
4 años	0.31	0.49	58%
5 años	1,01	1.3	28%
6 años	0.67	0.90	34%
7 años	0.72	0.95	32%
7 años	0.36	0.45	25%
10 años	0.81	1.06	31%

VII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Dentro del estudio se incluyo a todos los pacientes a quienes se le realizo cateterismo cardíaco diagnóstico en UNICAR durante los meses de enero 2009 a febrero 2010, contamos con una población de 115 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión antes descritos.

Los resultados que se obtuvieron a partir de los datos incluidos en la boleta de recolección, se pudo determinar la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste, la cual fue de 13.04% representa los quince casos como objetos de estudio dentro de la población en mención. No se evidencia una relación con respecto al tipo de procedimiento, patología de base o hallazgos durante el procedimiento ya que las características de estos quince pacientes concuerdan con el resto de la población a estudio. Se puede observar la alta incidencia en comparación a estudio realizados en pacientes adultos, ya que, la nefropatía por medio de contraste se constituye como la tercera causa más común de falla renal aguda en pacientes adultos hospitalizados, explicando 12% de los casos (3). La prevalencia derivada de estudios que incluían pacientes con enfermedad renal crónica en diversos estadios, diabetes mellitus o en quienes el protocolo estándar de hidratación no fue administrado oscila alrededor de 12% y 26%. En los pacientes sin factores de riesgo se ha reportado una prevalencia de 3.3%. Podríamos considerar que los pacientes incluidos dentro del estudio pudieran presentar factores de riesgo por las diferentes cardiopatías incluidas, hay que tener en cuenta que dentro de las indicaciones de cateterismo cardíaco es la diagnostica y que de los quince pacientes obtenidos como objeto de estudio, nueve presentaron cardiopatía, lo que se pude observar en la tabla No.1 en el análisis de RR se puede establecer que el riesgo de una cardiopatía de presentar nefropatía inducida por medio de contraste secundario a la realización de cateterismo es de 1.07 RR 1.07 (IC 0.41 a 2.80 chi:0.02 p=0.08) valores no estadísticamente significativos.

Otro de los objetivos dentro del estudio era evaluar la relación entre el medio de contraste utilizado y la cantidad utilizada con la presentación de NIM en estos pacientes, ya que los medios de contraste son agentes exógenos frecuentemente implicados en la génesis de injuria renal aguda. Son muchos los factores implicados en la fisiopatología de la nefropatía por medios de contrastes. Dado su carácter multifactorial los eventos fisiopatológicos que la expliquen no son conocidos con precisión. Probablemente una combinación de cambios en la hemodinámia renal, toxicidad directa y efectos deletéreos de la osmolaridad del medio, converjan para producir injuria renal después de la exposición al medio de contraste (7). Son tres los eventos claves que

intervienen en la fisiopatología de la NIMC: primero un efecto nefrotóxico mediado de manera directa, segundo la presencia de microembolización ateroembólica a nivel renal desencadenada durante el procedimiento (presente hasta en 50% de los casos) y tercero vasoconstricción intrarrenal (60). Se demuestra en la tabla No.2 en la cual se estandarizó como adecuado aquellos pacientes que recibieron menos o igual a 2 cc/Kg peso y como caso no adecuado aquellos que recibieron mayor de 2 cc/Kg, lo cual evidencia que el uso de medio de contraste en aquellos catalogados como no adecuados presentan un riesgo de 1.53 veces más de presentar una nefropatía que los pacientes catalogados como adecuados, es decir a los que se les administró menos o igual a 2 cc/ kg. Estos últimos presentan en RR 0.65 (IC 0.24 a 1.79 con $\chi^2 = 71$ $p = 3.9$) veces más de no presentar la nefropatía que los que reciben mayor cantidad de 2 cc/Kg, valores no estadísticamente significativos.

Ya que otro de los objetivos del trabajo de investigación era determinar el tipo de medio de contraste más utilizado, se deduce que solamente utilizan el medio de contraste isosmolar en todos los procedimientos.

El grupo etario de mayor incidencia fue el comprendido entre 0.1 y 1 año de vida lo que coincide con el mayor porcentaje de procedimientos realizados.

Se concluye que La incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes pediátricos sometidos a cateterismo cardíaco fue de 13.04%, no hay evidencia que exista relación entre nefropatía inducida por medio de contraste y cardiopatías, además el grupo etario que mostró mayor incidencia fue el comprendido entre 0.1 y 1 año de vida. En el presente estudio no se evidenció que la cantidad de medio de contraste utilizado durante el procedimiento esté relacionado con la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste. Las indicaciones para cateterismo cardíaco en el 100% de los casos es diagnóstico. El 26% de los casos que presentaron NIMC, se les realizó valvuloplastia aórtica.

Se recomienda realizar estudio el cual incluya a pacientes sin alteraciones hemodinámicas para determinar la relación de las cardiopatías con la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste. Realizar seguimiento de los casos diagnosticados como nefropatías inducidas por medio de contraste y evaluar factores renales predisponentes. Realizar comparación con estudios realizados con diferentes medios de contrastes para determinar la incidencia de NIMC y el tipo de medio de contraste. Realizar estudio que incluya la identificación de los factores de riesgo de NIMC para poder determinar medidas preventivas.

VIII. ANEXOS

Anexo No.1

Boleta de recolección de datos

No. de registro: _____

No. asignado: _____

Fecha de realización: _____

Edad: _____ (días) Peso (Kg): _____ Talla (cm): _____

No. de teléfono: _____

Indicación de cateterismo: _____

Diagnóstico: _____

Medico: _____ Cantidad de medio utilizado: _____

Tiempo de procedimiento: _____

Complicaciones: _____

Creatinina sérica pre cateterismo	Creatinina sérica 48 horas post cateterismo	Relación

Anexo No. 2

Consentimiento Informado

Título: Nefropatía inducida por medio de contraste

Investigador principal: Residente de Pediatría del Hospital Roosevelt

Introducción y Propósito: Se le informa que está participando voluntariamente en la investigación: “Nefropatía inducida por medio de contraste”, que tiene como propósito identificar en su persona o en su hijo/a, la presentación de nefropatía inducida por medio de contraste durante el cateterismo. Para ello se tiene un procedimiento que se describe a continuación.

Procedimiento: Para que Usted esté definitivamente incluida en la investigación tendrá que dar su aprobación por medio de su firma o huella digital. Hasta entonces se procederá a extraer 2 centímetros cúbicos de sangre de cualquiera de sus dos brazos/manos la cual será almacenada, transportada para ser procesada para determinar los niveles séricos de la creatinina, previo la realización del cateterismo cardiaco, 48 horas después del cateterismo será extraída una nueva muestra bajo la misma técnica anteriormente mencionada, todo esto para determinar alteraciones de la función renal.

Confidencialidad: Solamente ciertas personas tendrán conocimiento de los resultados de los datos de la investigación: Usted, como persona participante/responsable de su hijo (a). Yo que soy la persona que le está abordando en este momento, el encargado de procesar la muestra de sangre y algunos médicos. Sin embargo, nadie sabrá el nombre de su persona/hijo(a). Al finalizar el estudio todos los datos globales serán analizados por mi persona los doctores que colabora conmigo en la investigación.

Riesgos: Podría presentar: dolor y áreas de equimosis o hematoma en el lugar de la punción.

Beneficios: Usted tendrá la oportunidad de enterarse si presenta o no alteraciones en la función renal.

Dudas o Comentarios: Si usted tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en esta investigación o presenta alguna molestia en el lugar de punción debido a la extracción de la sangre, debe contactar al médico residente de Pediatría que le extrajo la muestra.

Participación voluntaria y retiro del estudio: Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a responder cualquier pregunta o a la extracción de la muestra sanguínea en cualquier momento.

Consentimiento informado escrito: Si usted tiene alguna duda, por favor pregunte al residente de Pediatría en este momento. Si usted está de acuerdo

en participar voluntariamente en este estudio por favor escriba su nombre completo y firme. Si usted no sabe leer ni escribir, necesitaré que para una próxima ocasión esté acompañado por un familiar que sí lo haga, para que usted confirme que todo lo que he leído está escrito en este documento en el cual imprima su huella digital, en el cuadro de abajo.

Nombre y Apellido del participante

Firma

Nombre y Apellido del testigo

Firma

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Rihal CS, et al. "Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention". *Circulation*. 2002, (105): 2259-64.
2. Sabeti S, et al. "Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, (24): 156-60.
3. Nash K, et al. "Hospital-acquired renal insufficiency". *Am J Kidney Dis* 2002, (39): 930-6.
4. Freeman RV, et al. "Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose". *Am J Cardiol* 2002, (90): 1068-73.
5. Kini AA. "Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention". *Rev Cardiovasc Med* 2001 (2): S19-25.
6. Thomsen HS. "Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration?". *Eur Radiol* 2005, (15): 749-54.
7. Messana JM, et al. "Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro". *Ren Fail* 1990; 12: 75-82.
8. Margulies K. "Radiocontrast-induced nephropathy: current status and future prospects". *Int Angiol* 1992; 11:20-5.
9. Brezis M, et al. "Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease". *N Engl J Med* 1995; 332: 647-55.

10. Barrett BJ. "Contrast nephrotoxicity". J Am Soc Nephrol 1994; 5: 125-37.
11. Katzberg RW, et al. "Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography". Invest Radiol 1977; 12: 381-8.
12. Heyman SN, et al. "Acute renal failure with selective medullary injury in the rat". J Clin Invest 1988; 82: 401-12.
13. Russo D, et al. "Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure". J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1451-8.
14. Reed JR, et al. "The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats". Invest Radiol 1983; 18: 536-40.
15. Bakris GL, et al. "Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals". Am J Physiol 1990; 258: F115-20.
16. Janzen EG. "Spin trapping of oxygen radicals". Methods Enzymol 1982; 105: 188-203.
17. Battenfeld R, et al. "Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats". Invest Radiol 1991; 26: 35-9.
18. Kashani IA. "Renal function in children after large dose contrast medium angiocardiology". Jpn Heart 1985; 26 (3): 451-6.
19. Gussenhoven MJ, et al. "Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease". J Cardiovasc Surg 1991; 32: 81-6.
20. Taliercio CP, et al. "A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography". J Am Coll Cardiol 1991; 17: 384-90.

21. Parfrey PS, et al. "Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study". *N Engl J Med* 1989; 320: 143-9.
22. Gruberg L, et al. "Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary interventions: in-hospital and one-year outcomes". *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409-16.
23. Batchelor WB, et al. "Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network collaboration". *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 723-30.
24. Louis BM, et al. "Protection from the nephrotoxicity of contrast dye". *Ren Fail* 1996; 18: 639-46.
25. Thomsen HS. "Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media". *ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol* 1999; 9: 738-40.
26. Schwab SJ, et al. "Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent". *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.

Permiso del autor para copiar el trabajo

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Nefropatía inducida por medio de contraste en pediatría" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.