



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



# Factores de riesgo para nefrotoxicidad por medio de contraste después de angiografía coronaria

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEFROLOGIA)  
PRESENTA

***LUIS FELIPE VÁSQUEZ CABRERA***

**TUTOR**

**DR JAIME HERRERA ACOSTA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**SR. DR. FAUSE ATTIE**  
**DIRECTOR GENERAL INSTITUTO NACIONAL**  
**DE CARDIOLOGIA” IGNACIO CHAVEZ”.**

**SR. DR. FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
**JEFE DE**  
**ENSEÑANZA.**

**SR. DR. JAIME HERRERA ACOSTA**  
**JEFE DE NEFROLOGIA.**

*A Maria Elena,  
por su amor y apoyo*

*A Mis dos hijitos  
Todo lo positivo que logre en  
materia y espíritu espero sea  
ejemplo para ustedes.*

---

*A mi madre,  
Que Dios le conserve,  
salud y tranquilidad.*

*A mi padre,  
Cuyo ejemplo me conduce  
a la senda del humanismo.*

---

*A Faustino y Alejandra,  
mis hermanos queridos.*

*A todos mis amigos y compañeros  
de la vida, gracias por su amistad y  
saben que cuentan siempre con su  
servidor.*

---

*Con el orgullo de haber sido médico residente del la  
Unidad de Nefrología del Instituto Nacional de  
Cardiología "Ignacio Chávez", agradezco a todos mis  
distinguidos maestros: Dr. Salvador Aburto, Dr.  
Eduardo Mancilla, Dr. Hector Pérez Grovas. Dra.  
Carmen Ávila, Dr. Francisco Rodríguez y muy  
especialmente al Sr.*

*Dr. Jaime Herrera Acosta*

*Que donó su gran conocimiento y  
valioso tiempo para la asesoría  
de la presente tesis.*

## **CONTENIDO**

### ASPECTOS BASICOS DE LA NEFROTOXICIDAD POR MEDIO DE CONTRASTE. (PARTE I).

INTRODUCCION.....	2
DEFINICION.....	4
ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS.....	5
FACTORES DE RIESGO.....	7
FISIOPATOLOGIA.....	8
CUADRO CLINICO.....	11
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.....	12
PROFILAXIS.....	13

### DESARROLLO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION (PARTE II)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	23
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	24
HIPOTESIS.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
ANALISIS ESTADISTICO.....	29
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	37

## PARTE I

### INTRODUCCION

La primera vez que se administró al organismo humano un medio radiopaco con el propósito de visualizar las vías urinarias, data del año de 1906, reportado por Voelcker y Lichtenberg [1]. Ellos inyectaron plata coloidal mediante punción en la pelvis renal, con lo cual obtuvieron imágenes radiológicas de las vías urinarias. En 1915, se estudiaron compuestos como el nitrato de tongo y el yoduro de plata, los cuales se aplicaron por vía endovenosa obteniéndose imágenes radiológicas del riñón y vías urinarias (urografía excretora) [2-3]. Estudios posteriores señalaron la posible toxicidad de esos compuestos [4]. En la primera década del siglo XX, el yoduro de sodio era utilizado como tratamiento para la sífilis, Cameron DF en 1918 describió por primera vez sus propiedades radiopacas diagnósticas [5]. Osborne en 1923 describió el método de urografía excretora con la administración endovenosa de yoduro de sodio y observó la capacidad de excreción urinaria de ese compuesto en pacientes con función renal normal [6]. Las siguientes décadas, se caracterizaron por un incremento en la práctica de la radiología intervencionista, con medios de contraste que evolucionaron a la par de las necesidades diagnósticas, pero utilizando el mismo principio químico basado en compuestos con yodo. [7]. En 1967 Lelek

reportó un de los primeros estudios experimentales sobre la nefrotoxicidad por medio de contraste (NMC) con Iodotalamato (Conray, Angioconray) [8]. En 1975, existían controversias sobre la nefrotoxicidad de algunos compuestos de medio de contraste (MC), como yoduro de sodio, sal de Meglumina, Diatrizoato, Iodotalamato [9]. En 1977 Kamdar publicó un estudio en 7 pacientes con falla renal aguda por MC, sus resultados demostraron que los pacientes diabéticos eran un grupo potencialmente susceptible a desarrollar NMC [10]. En 1978 Alexander estudió a siete pacientes con falla renal oligúrica por NMC e identificó como factores de riesgo independientes, a la diabetes, la edad avanzada y la insuficiencia renal crónica preexistente [11]. Lang en 1981 estudió a 21 pacientes con NMC y reportó como principales factores de riesgo a la diabetes Mellitus y altas concentraciones de yodo (>100 gr) por dosis de MC[12].

En el año de 1982, D'Elia y Gleason publicaron el primer estudio prospectivo sobre NMC angiográfico [13]. Un año después Hou, y cols. Describieron la incidencia de insuficiencia renal aguda por MC en pacientes hospitalizados [14]. Parfrey señaló en 1989 que el grupo de pacientes diabéticos, con insuficiencia renal o ambos, eran particularmente susceptibles a desarrollar NMC[15].

Con el objetivo de minimizar la NMC, se desarrollaron MC de baja osmolalidad (no iónico) que salieron al mercado a mediados de los años ochentas, sin embargo, Davidson en 1989, publicó varios casos de nefrotoxicidad en pacientes sometidos a cateterismo cardiaco con este tipo de MC [16]. Una medida profiláctica sugerida fue la de limitar el Volumen del medio de contraste [17]. Pero en la práctica diaria muchas veces esto no es posible pues depende del estado del paciente y sus necesidades diagnósticas [17].

Por otra parte se han utilizado con fines profilácticos diversos compuestos como antagonistas de calcio aunque los resultados son controversiales [18- 19].

Lo mismo sucede con otras sustancias como la Acetilcisteína que aún no ha demostrado plenamente su utilidad. [20-21].

La hidratación con cloruro de Na al 0.9% antes y después del estudio angiográfico es uno de los tratamientos más efectivos hasta el momento [22]. Dado que el medio de contraste es hemodializable a través de membranas de alta dializancia (polisulfona), se ha utilizado la extracción de MC con hemodiálisis para prevenir la NMC, sin embargo no se ha demostrado que el remover el medio de contraste evite el desarrollo de insuficiencia renal aguda [23].

Hasta el momento no existe tratamiento profiláctico óptimo, mientras el número de pacientes con factores de riesgo que requieren este tipo de estudios angiográficos se incrementa con el paso del tiempo [24].

## DEFINICION.

La nefrotoxicidad por medio de contraste (NMC) es definida por *Berkseth y Kjellstrand* como el daño agudo de la función renal que sigue a la exposición del material de contraste radiográfico (MC) y en la que se ha excluido otras posibles etiologías del daño renal [27]. Aunque parezca claro el concepto anterior, en algunos casos puede no ser tan sencillo poner en práctica esta definición. Como ejemplo, los pacientes expuestos a cateterismo cardiaco suelen cursar con deshidratación previo al cateterismo, con algún tipo de disfunción ventricular y en ocasiones tratados con medicamentos vasodilatadores, lo anterior contribuye a una perfusión renal disminuida, lo que puede agravar la insuficiencia renal aguda. En estos casos es difícil separar a la NMC de estos factores asociados [7].

5

Se han empleado diferentes criterios para definir la insuficiencia renal por MC. Los más usados en diversos estudios de investigación son:

El incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 0.5 mg/dl sobre el valor basal (pre-contraste). [28]. Este es el criterio más aceptado y utilizado en los estudios de investigación más recientes. [29]. El incremento de la CrS > 25% sobre la cifra basal. [30]. Una reducción en la depuración de creatinina calculada de más del 25% respecto a la basal. [31]. Un incremento de la creatinina hasta 2 mg/dl o mayor en la primeras 48 hrs. después de la administración de MC [24]. Una disminución de la función renal que amerite diálisis. [26].

## ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS.

Se ha comprobado la existencia de una disminución leve del filtrado renal glomerular en todos los pacientes que se les

administra por vía endovenosa medio de contraste radiológico. Estudios prospectivos han demostrado que la creatinina plasmática se incrementa 0.2 mg/dl o 18 mmol/L en pacientes sin daño renal previo en forma común después de un estudio de radiocontraste [7]. La mayoría de los estudios han reportado que la incidencia de falla renal aguda asociada a NMC oscila entre el 1 y 6% en población no seleccionada y por arriba del 40 a 50% en población de alto riesgo [7]

La incidencia de nefrotoxicidad por medio de contraste ha aumentado en los últimos años. Shusterman reportó, un incremento de NMC de 5% en 1977 a 32% en 1987 [32].

6

#### *Causas de Insuficiencia renal*

<b>Causas</b>	<b>Episodios</b>	<b>Mortalidad</b>
Decremento de la perfusión renal	147	13.6%
Medicamentos	61	15
Medio de contraste ☺	43	14
Postoperatorio	35	2.8
Sépsis	25	76
Post-Trasplante hepático	14	4
Post-Trasplante cardiaco	8	37.5
Obstrucción	7	28.6
Hepatorenal	7	71.4
Rabdomiolísis	7	25

En la tabla previa se esquematiza un estudio reportado por Nash y colaboradores donde describe las causas más frecuentes de IRA adquirida en hospital; como puede observarse la NMC ocupó el tercer lugar [33]. En ese mismo reporte los estudios radiológicos que condicionaron más frecuentemente NMC fueron:

cateterismo cardiaco el 90%, la tomografía axial computarizada con MC el 33% y las angiografías periféricas el 7% respectivamente [33].

## FACTORES DE RIESGO PARA NEFROTOXICIDAD POR MEDIO DE CONTRASTE.

Se han identificado una serie de factores de riesgo para NMC, los más reconocidos son [34] :

1. Insuficiencia renal con depuración de creatinina calculada en 25 ml/min. o menor.
2. Nefropatía diabética.
3. Depleción intravascular previo al procedimiento.

7

4. Altas dosis de medio de contraste
5. Exposición recurrente al medio de contraste.
6. Hipoperfusión renal crónica (insuficiencia cardiaca, cirrosis)
7. ¿Mieloma múltiple? [35].

Como factores de riesgo menores se han identificado los siguientes: Depuración de creatinina calculada entre 25 y 50 ml/mm.

Diabetes

Administración reciente de radiocontraste iónico. Ingesta concomitante de Antinflamatorios no esteroideos o inhibidor ECA. [30].

**Insuficiencia renal preexistente.** Muchos estudios han demostrado que la insuficiencia renal preexistente a la exposición al MC, es un factor de riesgo significativo [13-16-36-37-38-39-40]. Davidson observó que en pacientes con niveles de Cr<sup>></sup> de 1.2

mg/dl antes del cateterismo tenían un incremento exponencial en el riesgo para NMC [16].

**Diabetes Mellitus.** La diabetes Mellitus se ha considerado un factor de riesgo para NMC por casi 30 años [41], En un estudio retrospectivo Lautin noto que el 16 % de los diabéticos con función renal normal presentaban NMC contra solo el 1.5% de los pacientes no diabéticos [36]. No obstante otros estudios no han demostrado que pacientes diabéticos no azoémicos tengan mayor riesgo para NMC. [15-39].

**Depleción intravascular.** En estudios experimentales se ha sugerido que la depleción incrementa la toxicidad del medio de contraste, mientras que la hidratación la previene. En algunos estudios clínicos se ha notado el

8

beneficio de hidratar al paciente antes de la exposición al MC, tanto que la hidratación precateterismo es un régimen profiláctico actual [7-43-44).

**Altas dosis de medio de contraste.** Estudios retrospectivos sugieren que el volumen del medio de contraste elevado correlaciona con mayor riesgo de NMC [7]. Cigarroa demostró la eficacia de disminuir el volumen de medio de contraste [17].

**Otros factores de riesgo.** Las enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática, comprometen de manera sostenida la perfusión sanguínea renal y por ende la médula renal se mantiene isquémica, lo que favorece la nefrotoxicidad por medio de contraste [45]. En el caso del mieloma, los depósitos de cadenas ligeras de aminoácidos filtradas, condicionan obstrucción tubular lo que

predispone a un mayor daño cuando se suma NMC [46]. Por otra parte, la edad, el género masculino, la enfermedad aterosclerosa y la baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo no han demostrado ser factores de riesgo independientes para NMC [7].

## FISIOPATOLOGIA.

La fisiopatología de la NMC es compleja e involucra cambios en la hemodinámica renal y daño tubular directo [47]. **Cambios hemodinámicos.** A pesar de que el riñón recibe una cuarta parte del gasto cardiaco el flujo sanguíneo intrarenal es heterogéneo, siendo mas bajo en la médula que en la corteza renal, el bajo flujo medular, es necesario para mantener la osmolalidad y la difusión de oxígeno a nivel de los vasos rectos.

9

Una reducción adicional del flujo sanguíneo medular resulta en anoxia tubular y por ende el desarrollo de falla renal [47]. En estudios experimentales se ha demostrado que después de la administración de MC hay un incremento transitorio del FSR seguido por una disminución prolongada [48]. Liss y cols midieron la presión de oxígeno con micro electrodos en corteza y médula renal y observaron que la P<sub>O2</sub> disminuía en la médula y no en la corteza después de la administración de MC [49]. Por lo que se ha propuesto que la isquemia es el principal factor causal de la NMC. No se ha demostrado participación directa del sistema renina angiotensina ni del sistema adrenérgico. [49-50-51].

### ***Papel de las prostaglandinas***

El MC inhibe la secreción renal de prostaciclina, la cual es necesaria para contrarrestar la vasoconstricción inducida, esta hipótesis se basa en los estudios de Heyman, el cual midió la saturación de oxígeno en la médula renal después de la administración de MC y corroboró que la hipoxia se agravaba con la administración de Indometacina, (que bloquea la síntesis de prostaciclina) [52]. Cantley en otro modelo experimental, demostró que el MC induce un incremento en los niveles de prostaglandina **E2** y por ende su excreción en orina y que este aumento fue abolido por la administración de Indometacina [53]. Agmon usó un modelo experimental con ratas para evaluar la respuesta del FSR al administrar MC, observando que éste se incrementaba, pero al pre-mediar las ratas con Indometacina, el FSR basal estaba disminuido y la respuesta vasodilatadora al MC se convertía en vasoconstricción, adjudicándole un papel protector a las prostaglandinas [54].

10

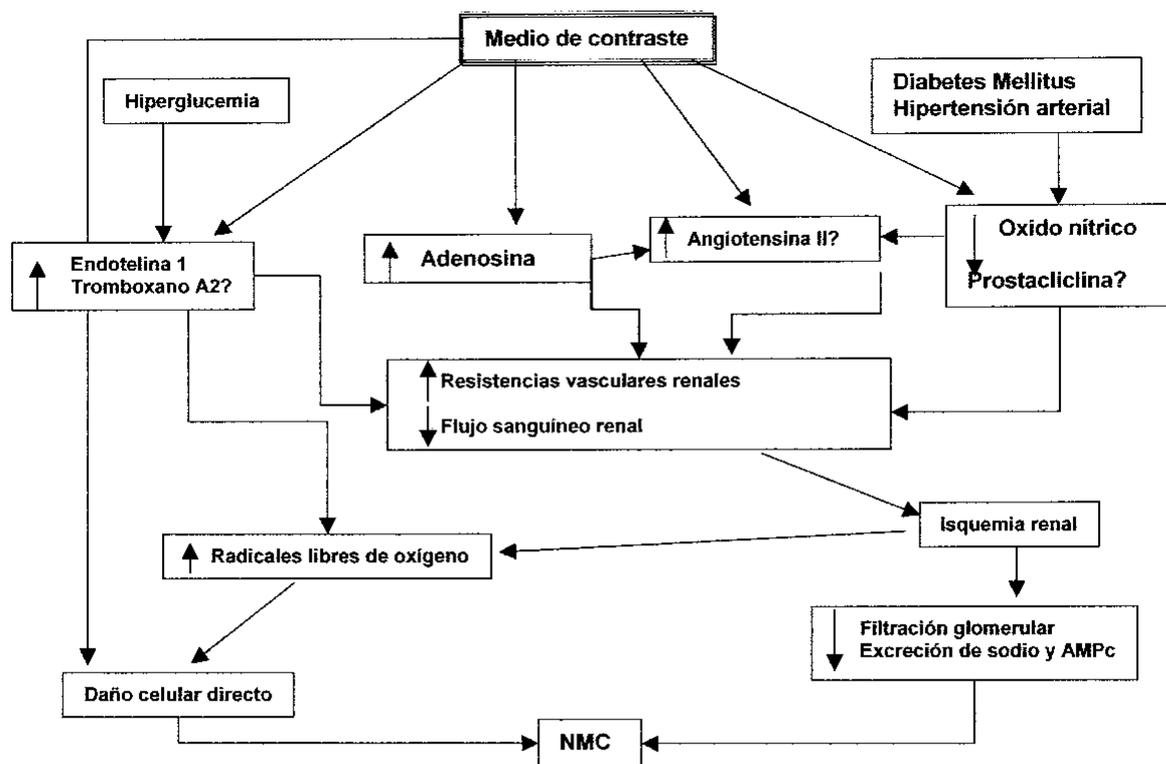
### ***Endotelina.***

Las células endoteliales dañadas secretan endotelina 1 (ET-1), que es un potente vasoconstrictor renal endógeno, lo que acentúa el efecto vasoconstrictor de otros agonistas vaso activos, incrementa las resistencias vasculares renales, reduce la tasa de filtración glomerular y la natriuresis [55]. Margulies y Anarat en estudios experimentales por separado han demostrado que el MC incrementa los niveles urinarios y séricos de endotelina [56-57]. El uso de antagonistas de la ET-1 y antagonistas del receptor específico para ET-1, bloquean la disminución del FSR por MC, pero Qldroyd y Brooks, no demostraron disminución de la NMC en esos estudios [26].

### ***Daño tubular proximal.***

Algunos estudios sugieren que existe daño celular directo después de la exposición al MC, aunque en vivo ha sido muy difícil el separar los efectos hemodinámicos. Recientemente un estudio evaluó los efectos quimiotóxicos del lopamidol como prototipo de MC, en células cultivadas del tipo LLC-PK1 de origen porcino. Después de la exposición al MC, fueron evaluados por métodos enzimáticos: viabilidad celular, apoptosis, proliferación celular, actividad mitocondrial, potencial de membrana mitocondrial y niveles de adenosina. Como resultados, el lopamidol no alteró la viabilidad celular pero sí su proliferación. De igual manera se vio alterada la función mitocondrial y principalmente hubo una reducción en el potencial de membrana mitocondrial, pero en las células que se les realizó remoción inmediata del MC, se observó recuperación de la función mitocondrial, lo que sugiere al menos en forma experimental que sí hay un grado de reversibilidad. Por otro

lado se confirmó que el medio de contraste elevó los niveles de adenosina, como cofactor en la fisiopatología de NMC e indicador de estrés celular [58].



La figura anterior, resume de manera sencilla la posible fisiopatología de la nefrotoxicidad por medio de contraste [26].

## CUADRO CLINICO

La NMC puede ocurrir después de un procedimiento angiográfico intravenoso o intraarterial incluyendo urografía excretora, TAC, coronariografía, aortografía pulmonar, angiografía cerebral y angiografía periférica así como colangiografía [41].

La falla renal causada por la NMC es generalmente no

oligúrica y reversible. Los niveles de creatinina sérica generalmente se elevan entre las primeras 24 y 48 hrs después de la administración del MC. Regularmente se espera el retorno

a los niveles basales entre el 7° y 10 días. El uroanálisis es compatible con necrosis tubular aguda observándose células epiteliales tubulares y en ocasiones cilindros granosos [7]. En pacientes de alto riesgo, la falla renal puede ser más severa, la oliguria puede presentarse desde las primeras 24 hrs y el incremento de la creatinina puede ser mayor a los 5 mg/dl requiriéndose en ocasiones de hemodiálisis. Afortunadamente la incidencia de NMC grave es de <1.5% aunque cuando llega a presentarse, la mortalidad es del 29 al 36% (McCullough 1997 Nash 2002) [33-37]. Es importante considerar que los pacientes con enfermedad ateroembólica bajo angiografía son susceptibles a desarrollar complicaciones trombóticas [59]. En este tipo de pacientes la recuperación de la necrosis tubular suele ser más prolongada (por arriba de 7 días a varias semanas), se asocia a un periodo de hipocomplementemia, pueden presentar otras evidencias de trombosis como livedo reticularis, isquemia gastrointestinal o infarto, además hay asociación con una mínima recuperación de la función renal y desarrollo de insuficiencia renal crónica[59].

## HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

La morfología del riñón afectado por la NMC es poco conocida, no se han reportado estudios sistemáticos prospectivos de biopsias renales con este problema y los pocos casos reportados tratan de biopsias con daño renal preexistente. Por lo anterior es desconocida la histopatología del daño renal por MC en pacientes que previamente tenían función renal conservada [60]. Moreau y colaboradores, estudiaron biopsias renales en forma retrospectiva de 211 pacientes entre 1 y 10 días después de pielografía o arteriografía renal con compuestos tri-yodados.

El observó vacuolización tubular proximal “nefrosis osmótica” en 22% de estas biopsias. La vacuolización osmótica también la observó en pacientes con función renal normal y esta lesión probablemente no influyó de manera adversa para el desarrollo de la función renal. La presencia de estas lesiones se explicó por el efecto osmótico del MC. El MC se filtra libremente por los glomérulos pero no se reabsorbe por los túbulos, el resultado es una diuresis osmótica. Además de la vacuolización tubular, el resto de las alteraciones son similares a las observadas en la necrosis tubular de cualquier etiología. Se ha reportado un caso de nefritis intersticial aguda en una autopsia, aunque cabe señalar que clínicamente no hubo correlación con ese hallazgo histopatológico. Como puede deducirse, desgraciadamente estos antecedentes datan de varios años atrás y por el hecho de ser observaciones retrospectivas incurren posibles errores de interpretación. Puede considerarse que no existe un hallazgo histopatológico característico de la NMC [60-61].

Como se comentó previamente, el uroanálisis suele ser similar al de cualquier necrosis tubular [7]. Es interesante observar la apariencia microscópica de los cristales de medio de contraste semejando cuchillas [62]. Las orinas con cristales de medio de contraste suelen tener un peso específico alto  $>1,050$ , estos pueden aparecer durante los primeros tres días de su administración [621].

## PROFILAXIS

**Hidratación.** En 1981 Eisenberg estudió 537 pacientes con angiografía cerebral, abdominal y periférica que recibieron volúmenes elevados de MC [44]. Los pacientes toleraron 550 ml de solución salina normal y 250 ml/h de salina heparinizada, en ese grupo estudiado, prácticamente no hubo evidencia de NMC,

desde esa fecha, se recomendó como una medida general la hidratación para todo tipo de angiografía. Brown en 1990 estudio retrospectivamente a 158 pacientes con Cr5 basal > a 1.9 mg/dl. El subgrupo de 76 pacientes expuesto a mayor cantidad de medio de contraste con más baja presión sanguínea diastólica por una menor hidratación desarrolló NMC, mientras que el grupo control de 82 pacientes que sí recibió hidratación adecuada no presentó esta complicación. [63]. Solomon realizó una investigación que con el paso de los años se convirtió en la base que justifica actualmente la profilaxis con hidratación [64]. Estudió a 78 pacientes con insuficiencia renal crónica CrS 2.1±0.6 mg/dl a los que se practicó angiografía coronaria. Se dividieron en tres grupos y se les asignaron diferentes tratamientos profilácticos. Al grupo uno se le administró sol salina al 0.45% a dosis de 1 ml X Kg. Peso hora, 12 hrs antes y 12 hrs después del estudio angiográfico; el grupo dos recibió el mismo esquema de hidratación más 250 mg de manitol y el grupo tres igual hidratación pero se le administró 80 mg de furosemide. Además se analizaron los subgrupos de diabéticos y los que recibieron terapia con calcio-antagonistas, Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

VARIABLE	INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA		
	SALINA (N = 28)	MANITOL Y SALINA (n = 25)	FUROSEMIDE Y SALINA (N = 25)
DIABETES MELLITUS	% DE PACIENTES		
PRESENTE	14	38	43
AUSENTE	7	17	36
TERAPIA CALCIO- ANTAGONISTA			
SI	17	27	36
NO	0	30	45

Solomon concluyó que los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a cateterismo cardiaco y con hidratación con solución salina al 0.45% tenían mejor protección que los que se les agregaba manitol o furosemide, además no se demostró efectividad profiláctica con calcio- antagonistas y nuevamente el grupo de riesgo identificado fue el de los pacientes diabéticos [64]. Tres años después Taylor estudio a 36 pacientes con disfunción renal ( $CrS > 1.4$  mg/dl) sometidos a cateterismo cardiaco electivo y los dividió en dos grupos de características similares, el primer grupo recibió hidratación parenteral a dosis de 75 ml/hr 12 hrs antes y 12 hrs después, mientras que el grupo dos recibió hidratación oral 1000 ml durante las 10 hrs previas al cateterismo seguido de 300 ml/hr de solución endovenosa al 0.45% hasta 6 hrs antes del procedimiento. Los dos grupos tuvieron similar riesgo para desarrollar NMC [65]. Mueller comparó dos regímenes de hidratación, (Sol de Na Cl al 0.9% VS al 0.45%) en 1383 pacientes expuestos a coronariografía. Definió a la NMC como una elevación de Cr de 0.5 mg / di por arriba de la basal. En general demostró que ambos esquemas de hidratación ofrecieron nefroprotección similar, aunque tres grupos predefinidos se beneficiaron más por la hidratación al 0.9%: que al 0.45%, estos grupos fueron los pacientes femeninos, los diabéticos y pacientes que recibieron 250 ml o más de medio de contraste. [66].

Otro reciente estudio realizado en pacientes portadores de injerto renal que tuvieron que someterse a cateterismo cardiaco concluyó que la incidencia de NMC en receptores de injerto renal fue por abajo del 15.3% en pacientes que recibieron hidratación comparado con un 42.8% en pacientes que no la recibieron [67]. ¿Por qué la hidratación es un método profiláctico contra la NMC? Se cree que la hemodilución puede condicionar mayor velocidad de eliminación del

medio de contraste por vía urinaria y menor tiempo de concentración a nivel tubular, disminuyendo así el posible daño tóxico directo [58].

Por otro lado la expansión de volumen condicionada por la sobre hidratación, puede disminuir la secreción secundaria de renina y por consiguiente la formación de Angiotensina II local que si bien no actúa de manera directa, si contribuye a la vasoconstricción renal [68]. Recientemente se comparó la administración de sol Hartman 500 ml antes del cateterismo y después del cateterismo VS el régimen establecido de sol salina a dosis de 1 ml/Kg. peso hr. 12 hrs. antes y 12 hrs. después, sorprendentemente ambos regímenes tuvieron similar efecto profiláctico. Los autores de este estudio consideraron que la concentración de Na mayor en la Sol Hartman que en la solución isotónica, pudo haber condicionado también un efecto contrario sobre la excreción de renina local [7]

**Limitación del volumen del medio de contraste.** Muchos estudios, identifican como factor de riesgo para NMC y variable independiente, al volumen elevado del medio de contraste [7-17-23-30], sin embargo el problema es que muchos pacientes pueden requerir mayor cantidad de MC y el limitar su administración puede ser en ocasiones muy difícil como sería en el caso de los procedimientos intervencionistas como la angioplastia, en donde muchas veces se utilizan más de 300 ml de MC [17].

**Teofilina.** Dentro de la fisiopatología de la NMC, la adenosina juega un papel central en la vasoconstricción intrarenal. Por lo anterior varios investigadores postularon a la Teofilina (antagonista de la Adenosina), como un agente que pudiera atenuar sus efectos. Erley en 1994 estudió pacientes con disfunción

renal sometidos a diversos estudios angiográficos y administró aleatoriamente Teofilina [69]. Sus resultados demostraron que el grupo que recibió Teofilina mantuvo niveles de creatinina más estables que aquellos que no la recibieron. En contraste Abizaid en 1999 no encontró diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal preexistente y su grupo control. [70]. **Calcio antagonista.** Alentadores resultados fueron reportados para el uso profiláctico de calciontagonistas, (CA) aunque este tratamiento no ha tenido mucha aceptación por parte de muchos nefrólogos [7]. En un estudio doble ciego realizado por Neumayer en 1989, se examinó el efecto del nitrendipino administrado 24 hrs antes de la administración del radiocontraste en pacientes con función renal normal. Los autores sostuvieron que el FRG se sostuvo sin cambios en el grupo pretratado, en contraste con el grupo control en el que disminuyó hasta un 26%. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios de corto tiempo en donde se dio seguimiento tan solo de 2 hrs [71].

Los posibles efectos benéficos de la administración de CA pueden ser que los CA bloquean el efecto vasoconstrictor de la adenosina observado en estudios experimentales, así mismo inhiben la acumulación de calcio intracelular en modelos de túbulos aislados (ratas y conejos), por otro lado pueden inhibir el decremento de la síntesis de óxido nítrico seguida de la administración del MC [21]. Sin embargo la administración aguda de CA no ha sido suficiente para prevenir la NMC [72].

Actualmente un estudio multicéntrico internacional, doble siego aleatorizado, busca ver el efecto del Amlodipino administrado 7 días antes y 2 días después a la exposición al medio de contraste. Los resultados preliminares reportaron que la reducción del FRG ha sido solo del 10% en el grupo que recibió este calcio-antagonista,

comparado con un 20% del grupo control, los resultados finales se esperan recabar para el año 2004 [21].

**Antioxidantes.** Uno de los antioxidantes investigados en los últimos años ha sido la Acetilcisteína: Tepel en julio del 2000, aportó datos que fueron muy concluyentes en afirmar la efectividad profiláctica de éste medicamento. Estudió 83 pacientes con IRC con niveles de Cr de  $2.4 \pm 1.3$  mg/dl que tuvieran que ser sometidos a TAC con iopromide, un agente de radiocontraste no iónico. Se aleatorizaron los pacientes asignándoseles en dos grupos, el primer grupo recibió Acetilcisteína 600 mg oral dos veces al día mas solución salina al 0.45% antes y después de la administración del MC, mientras que el segundo grupo recibió placebo y la misma hidratación [18]. No se utilizaron calcio-antagonistas, Teofilina, dopamina o diuréticos. A todos los pacientes se les midió niveles de CrS 48 hrs después de recibir el MC.

Los resultados se resumen en el siguiente cuadro:

VARIABLE	GRUPOS		Valor de p.
<b>Acetilcisteína (N=41)</b>	<b>Control (N=42)</b>		
crs Basal	$2.5 \pm 1.3$ mg/dl	$2.4 \pm 1.3$ mg/dl	<b>0.55</b>
<b>Incremento de CrS 48hrs después.</b>	$-0.4 \pm 0.4$	$-1.02 \pm 0.6$	<b>&lt;0.001</b>
<b>Incidencia de casos de NMC y%.</b>	<b>1(2%)</b>	<b>9(21%)</b>	<b>0.01</b>

*t Prueba de Wilcoxon. .t Prueba exacta de Fisher's*

En el grupo control se presentaron 21 casos de elevación de la Cr, mientras que en el grupo de Acetilcisteína solo 2. Sin embargo pese a lo alentador del trabajo anterior, se han publicado estudios que pone en duda la efectividad profiláctica de la Acetilcisteína. Un estudio fue llevado a cabo en pacientes que se les realizó angiografía coronaria con creatinina sérica > de 1.7 mg/dl. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos. El grupo 1 recibió hidratación y 1200 mg de Acetilcisteína una hora antes de la angiografía y una segunda dosis después; el grupo 2 recibió hidratación y placebo. Se definió a la NMC como la elevación de la creatinina de 0.5 mg/dl o más después de 48 hrs posterior a la administración del MC [73].

Los resultados más relevantes fueron que los grupos que alcanzaron significancia estadística para riesgo de NMC fueron el de pacientes diabéticos, pacientes con CrS basal superior a 2.1 mg/dl y aquellos con presión sistólica por arriba de 140 mmHg. No hubo diferencias significativas en lo que respecta a la falla renal aguda por MC entre los dos grupos principales de estudio ni en el subgrupo de diabéticos

¿Cuál es el mecanismo nefroprotector de la Acetilcisteína? Varios investigadores (Bakris 1990, Yoshioka 1992, Baliga 1997), han demostrado que el MC induce daño tóxico al condicionar liberación de especies de oxígeno. La peroxidación lipídica y el daño oxidativo tubular presumiblemente contribuyen a la disfunción renal [73].

La Acetilcisteína tiene efectos protectores para la NMC por que es un antioxidante, pero hay cierta evidencia de que tenga propiedades vasodilatadoras [19]. . En vitro la Acetilcisteína ha demostrado que disminuye los niveles de radicales intermedios de oxígeno tales como el peróxido de

hidrógeno, radicales hidroxilo y ácido hipoclorhídrico, pero no aniones súper óxido (Moldeus 1986, 1994) [73].

El reconocimiento a la importancia del daño oxidativo en varias enfermedades se ha incrementado recientemente, la Acetilcisteína se ha estudiado en enfermedad coronaria, daño pulmonar por oxigenoterapia y SIRPA. Un efecto protector de la Acetilcisteína se ha demostrado en animales expuestos a toxicidad por Gentamicina y Ciclosporina (Tariq 1999, Mazzon 2001).[73].

Otros medios de contraste. La osmolalidad de los medios de contraste convencionales (MCC) es de aproximadamente 1500 mOsm, lo que contribuye a reacciones alérgicas, inestabilidad hemodinámica y se ha asociado a nefrotoxicidad. Los medios de contraste hipo-Osmolares (MCHO) como el Iopamidol y el Iohexol fueron introducidos en los 80s con el propósito de atenuar las complicaciones comentadas. Muchos estudios han intentado de justificar su alto costo al promover su capacidad profiláctica, los estudios asociados a evaluar el beneficio sobre la NMC han demostrado su eficacia de manera parcial [7].

Schwab's estudio prospectivamente a 443 pacientes a los que se les sometió a cateterismo cardiaco, 8% de los pacientes que recibieron MCHO desarrollaron NMC de igual forma el 10.2% de los pacientes que recibieron MCC cursaron con NMC [74]. .

Un meta-análisis en personas con función renal normal, demostró que sólo en 0.75 % de pacientes que recibían MCC elevaba su Cr > de 0,5 mg/dl [75]. En otro estudio prospectivo, Rudnick comparó también los dos tipos de MC en 1196 pacientes no diabéticos con función renal normal, siendo su incidencia de 8.2% VS 8.5% para MCHO y MCC respectivamente [39].

Sin embargo en subgrupos de riesgo como en pacientes con función renal deteriorada se demostraron diferencias interesantes en el riesgo de NMC, 27% para el grupo que recibió MCC VS 12% para el grupo de MCHO [39]. Otro estudio de 101 pacientes con niveles de creatinina de 1.4 a 2.4 mg/dl expuestos a cateterismo cardiaco presentó una diferencia estadística mayor: Pacientes que recibieron MCC (14% presentaron NMC mientras que sólo el 3% de los que recibieron MCHO desarrollaron disfunción renal. Cabe señalar que el grupo de diabéticos fue principalmente susceptible en este estudio [761].

Recientemente Aspelin comparó el uso de un medio de contraste hipoosmolar (Iohexol) VS un nuevo medio de contraste isoosmolar (Iodixanol)

Los resultados se concentran en la siguiente tabla: Incremento de la Cr S por arriba de la Gr 5 Basal.

<b>Incremento de la Cr S por arriba de la Cr S Basal.</b>				
<b>Grupos</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Incremento en la concentración de Cr S</b>		
		<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Miligramos por decilitro</b>				
<b>Iodixanol</b>	64	0.13 $\pm$ 0.22	0.10	-0.21 a 0.84
<b>Iohexol</b>	65	0.55 $\pm$ 0.98	0.21	-0.24 a 5.42

El autor reportó que la incidencia de nefrotoxicidad fue de 3% para el Iodixanol VS 26% del Iohexol. La conclusión de este estudio fue que el Iodixanol es hasta el momento el medio de contraste que puede utilizarse en pacientes de alto riesgo y con la menor repercusión deletérea de la función renal en relación a otros medios de contraste hipo-osmolares [77].

¿Hemodiálisis como profilaxis? Se ha demostrado que el medio de contraste es dializable, (Waalder 1990, Moon 1995, Solomon 1998).

Lehnert estudio 31 pacientes con CrS > 1.4 mg/dl a los que hemodializó después de la administración de medio de contraste, sin encontrar diferencias en la incidencia de NMC con el grupo no dializado [23]. Una investigación realizada en el Hospital Universitario de Berna, estudio 113 pacientes con niveles de creatinina basal > 2,3 mg/dl, 55 recibieron hemodiálisis post-exposición de medio de contraste mientras que los 58 pacientes restantes no se les realizó hemodiálisis. Once pacientes requirieron 2 o más hemodiálisis, 8 en el grupo hemodiálisis y solo 3 en el grupo que no se hemodializó, además se presentaron otras complicaciones como edema pulmonar (1 VS 4), (IAM 2 VS 2), (EVC 2 VS 0), (muertes 1 VS 1), para el grupo Hemodializado y el control respectivamente. Lo anterior demostró que en ese estudio la estrategia de hemodializar inmediatamente después de la administración del MC no disminuyó las complicaciones incluyendo a la NMC [78].

Existen métodos de diálisis que han sido poco estudiados. Schindler publicó en el 2001 un estudio donde comparó diferentes métodos de remoción extracorpórea después de la administración del medio de contraste, hemodiálisis de bajo flujo (HdBF), hemodiálisis de alto flujo (HdAF), hemodiafiltración con sustitución de 10 litros (HDF 10) y en línea con sustitución de 18 litros (HFL 18). El aclaramiento plasmático extracorpóreo medio fue de  $82 \pm 1-4$  para HdBF,  $100 \pm 1-2$  para HdAF,  $115 \pm 4$  HDF y  $86 \pm 1-5$  para la HFL. Las conclusiones fueron que la Hemodiafiltración y la hemodiálisis de alto flujo fueron más eficaces para remover el MC que los otros procedimientos convencionales [79].

## **PARTE II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **JUSTIFICACION**

El porcentaje de pacientes en riesgo de desarrollar NMC secundario a estudios hemodinámicos es elevado, y cada año se incrementa conforme se aumenta el número de cardiopatías coronarias y valvulares. [24]. Nuestro país no es la excepción por lo que cada vez hay más centros hemodinámicos, El censo de servicios hemodinámicos y cardiología intervencionista del año 2000, reportó un total de 63 Unidades de hemodinámica que laboran en todo el territorio mexicano, con un récord de 29,139 cateterismos reportados en el año de 1999 [2].

La incidencia en nuestro país de diabetes Mellitus, hipertensión, y otros factores de riesgo para NMC es alta [24].

Por otro lado el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” realiza alrededor de 3,600 cateterismos cardiacos mensualmente, lo que promedia un igual número de exposiciones al MC por año [80].

La NMC puede ser un problema epidemiológico en nuestro medio, debido a las características propias de nuestros pacientes √ que en su mayoría son portadores de uno o más factores de riesgo para NMC. Al mismo tiempo en nuestro Instituto se concentra un número importante de estudios de cateterismo cardiaco.

### OBJETIVOS PRIMARIOS

√ Saber la prevalencia en nuestro medio de Nefrotoxicidad por medio de contraste.

√ Conocer factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por medio de contraste en la población atendida por nuestro Instituto.

√ Identificar otros factores de riesgo para nefrotoxicidad por medio de contraste.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

√ Identificar otros factores que se asocien a nefroprotección contra la nefrotoxicidad por medio de contraste.

√ Evaluar la efectividad profiláctica de la hemodiálisis en la población estudiada.

### HIPÓTESIS

= Los factores de riesgo para nefrotoxicidad por medio de contraste en pacientes expuestos a cateterismo cardiaco en nuestro instituto, es similar a la reportada en la literatura mundial.

## **HIPÓTESIS NULA**

Los Factores de riesgo para nefrotoxicidad por medio de contraste en pacientes expuestos a cateterismo cardiaco en nuestro instituto no es similar a la reportada en la literatura mundial.

## **CENTRO DE ESTUDIO.**

Se efectuó en el servicio de hemodinámica, unidad coronaria y hospitalización del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

## **MATERIAL Y METODOS**

### ***Población estudiada:***

***Estudiamos*** un total de 142 pacientes a los que se les realizó cateterismo cardiaco en el intervalo de un mes.

### ***El criterio de inclusión fue:***

1. Cualquier paciente mayor de 18 años que requiriera estudio de cateterismo cardiaco diagnóstico o terapéutico.

### ***Los criterios de exclusión fueron:***

Pacientes de primera vez sin estudios previos de laboratorio o gabinete.

Pacientes que ingresaran a cateterismo de emergencia en deterioro

hemodinámico grave o que durante el procedimiento cursaran con estado de choque.

Pacientes con insuficiencia renal aguda previa de otra etiología (otros nefrotóxicos, hipovolemia, choque cardiogénico, origen obstructivo),

Pacientes con insuficiencia renal con tratamiento regular con cualquier método de diálisis.

Pacientes portadores de injerto renal como terapia sustitutiva.

## PROTOCOLO DE ESTUDIO.

A todos los pacientes seleccionados, se les tomo nombre completo y registro, se les anotó en la hoja de recolección de datos las características de las variables nominales y se les midieron las variables categóricas dentro de las primeras 24 hrs antes del estudio de cateterismo cardiaco. Las indicaciones cardiovasculares de cateterismo y-o intervencionismo hemodinámico fueron establecidas por el servicio de cardiología intervencionista de nuestro Instituto. El tratamiento profiláctico el tipo y el volumen del medio de contraste total utilizado, fue determinado por cada cardiólogo tratante. La decisión de realizar hemodiálisis post cateterismo la dictaminó el nefrólogo encargado del servicio de hemodiálisis del turno correspondiente. Se midieron niveles de CrS, NUS y albúmina sérica a las 48 hrs de haberse realizado el cateterismo cardiaco.

## VARIABLE BLANCO.

La variable “blanco” fue la nefrotoxicidad por medio de contraste la cual se definió como la elevación de la creatinina 0.5 mg/dl o más por arriba de su nivel basal 48 hrs después de la administración del medio de contraste y que no obedeciera a otra causa.

El resto de las variables se definieron de la siguiente manera:

## VARIABLES CATEGORICAS (NOMINALES)

Sexo. Se definió como masculino o femenino.

Diabetes Mellitus. Se definió como el paciente portador o no de diabetes Mellitus.

Hipertensión arterial. Se definió como el paciente portador o no de hipertensión

Insuficiencia cardíaca. Aquel paciente con clase funcional NYHA III o IV.

Proteinuria macroscópica. Paciente con proteinuria mayor a 300 mg en 24 h rs. Hipercolesterolemia. Paciente con nivel sérico de colesterol > de 200 mg/dl.

Hipertrigliceridemia. Paciente con nivel de Triglicéridos > a 250 mg/dl.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo: Paciente portador de hipertrofia conforme a medición ecocardiográfica pre-cateterismo.

Insuficiencia tricuspídea leve, moderada o grave: Reportada por estudio ecocardiográfico pre cateterismo.

Insuficiencia mitral leve, moderada o grave: Reportada por estudio ecocardiográfico pre cateterismo.

Paciente que recibió hidratación profiláctica: Paciente que recibió solución parenteral con cloruro de Na al 0.9% de 0.5 a 1 ml X Kg. peso X hora 12 hrs antes y 12 hrs después del estudio hemodinámico.

Paciente que recibió tratamiento profiláctico con calcio antagonistas: Aquél paciente que recibió al menos una hora antes del estudio de cateterismo cardíaco alguno de los siguientes calcio-antagonistas: Diltiazem, Amlodipino, Felodipino.

Realización de hemodiálisis: Pacientes con CrS basal mayor a

2.3 mg/dl, hemodinámicamente estables (PAM mayor de 60 mmHg y menor de 140), La hemodiálisis profiláctica fue por tres horas con filtro de alta dializancia (polisulfona), adecuado a la superficie corporal de cada paciente, durante las primeras 4 hrs después del cateterismo cardiaco. Aquellos pacientes que no recibieron la dosis adecuada de hemodiálisis se EXCLUYERON. Se evitó la realización de hemodiálisis cuando dicho procedimiento pusiera en riesgo la vida del paciente.

## VARIABLES NUMERICAS

*Edad.* En todos los pacientes se registró la edad y se dividieron en cuatro grupos, el grupo 0 a los pacientes menores de 40 años, el grupo 1 de 41 a 56 años, el grupo 2 de 57 a 72 años y el grupo 3 a los mayores de 73 años. *Peso:* Se midió en Kg. *Talla:* Se midió en Cm. *Cr Sérica basal:* Se incluyó sólo la que se tomo dentro de las primeras 24 hrs antes del cateterismo. *NUS basal:* Se incluyó sólo la que se tomo dentro de las primeras 24 hrs antes del cateterismo. *Relación NUS/Cr pre cateterismo:* Se calculó dividiendo al NUS Basal sobre Cr basal y se reportó en porcentaje. *Hemoglobina basal:* Se reportó del hemograma en gr. *Idl,* dentro de las primeras 24 hrs. previo al cateterismo. *Hematocrito basal:* Se reportó del hemograma dentro de las primeras 24 hrs previo al cateterismo. *Albúmina basal:* Se reportó en g/dl. *Ácido úrico:* Se reportó en mg/dl.

*Fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo al cateterismo:* Se reportó en porcentaje conforme a hallazgos ecocardiográficos.

*Número de válvulas afectadas:* Se clasificó en lesión leve, moderada y grave conforme al grado de insuficiencia basado en los hallazgos ecocardiográficos previos al cateterismo. *Número de vasos coronarios afectados:* Se reportaron en los hallazgos del cateterismo.

Volumen del medio de contraste total utilizado en el procedimiento hemodinámico: Se anotó en la hoja de control de líquidos de enfermería y se reportó en ml.

Creatinina Sérica a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste: Se realizó CrS a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste y se reportó en mg/dl.

NUS sérico a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste: Se realizó NUS a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste y se reportó en mg/dl.

Albúmina sérica a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste: Se realizó NUS a las 48 hrs de la exposición al medio de contraste y se reportó en mg/dl.

## ANALISIS ESTADISTICO

Todos los datos fueron expresados como media  $\pm$  desviación estándar. Se realizó análisis de regresión múltiple y prueba de t Student para datos unipariados los que fueron adaptados para la evaluación estadística utilizando el programa para computadora SPSS. El análisis multivariado también fue realizado utilizando el mismo programa. Las diferencias significativas fueron definidos por una  $P < 0.05$

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiados fue de 142, de los cuales 84 pacientes entraron en el protocolo de estudio y de estos, 29 desarrollaron nefrotoxicidad por medio de contraste. Las características demográficas se resumen en la siguiente tabla:

<b>Características demográficas y basales de los pacientes</b>			
<b>Características</b>	<b>Pacientes con nefrotoxicidad N 29 (34%)</b>	<b>Pacientes sin nefrotoxicidad N 55 (65.4%)</b>	<b>TOTAL N 84 (100%)</b>
Edad (media)	66.34 ± 11.50	59.36 ± 10.73	61.77 ± 11.43
Sexo masculino (Nº y %)	19 (66%)	33 (60%)	52 (61.9%)
Sexo femenino (Nº y %)	10 (34%)	22 (40%)	32 (38%)
Peso (media)	69.31 ± 14.12	68.40 ± 12.58	68.71 ± 13.06
IMC (media)	1.53	1.50	1.51
Diabéticos (Nº y %)	22 (76%)	11 (20%)	33 (39%)
Hipertensos (Nº y %)	25 (86%)	36 (65%)	61 (73%)
ICC (Nº y %)	9 (31%)	7 (13%)	16 (19%)
Cr Basal (media)	1.66 ± 1.41	1.23 ± .60	1.38 ± .97
BUN Basal (media)	27.48 ± 15.15	17.84 ± 9.61	21.17 ± 12.60
Albuminuria > 300 mg/día (N y %)	15 (17.8%)	4 (4.7%)	19 (22.6%)
Hematocrito (media)	38.04 ± 5.70	42.61 ± 7.8	41.03 ± 6.39
Colesterol ↑ (Nº y %)	5 (17%)	14 (25%)	19 (23%)
Triglicéridos ↑ (Nº y %)	4 (14%)	13 (24%)	17 (20%)
Volumen MC (media)	290.72 ± 149.85	165.51 ± 83.32	208.74 ± 125.21
Coronarias afectadas	1.76 ± .95	1.15 ± 1.28	1.36 ± 1.21
Válvulas afectadas	.69 ± .85	2.25 ± 13.30	1.71 ± 10.77
Hemodiálisis profiláctica	12 (14.2%)	2 (2.3%)	14 (16.6%)
PAM Trans-cateterismo	90.00 ± 13.59	89.53 ± 12.64	89.69 ± 12.90
PAM a las 48 hrs.	90.52 ± 13.12	91.84 ± 9.97	91.38 ± 11.10
Cr S a las 48 hrs.	3.18 ± 2.23	1.23 ± .43	1.90 ± 1.63

Como puede observarse la prevalencia de nefrotoxicidad fue del 34% para todo el grupo en estudio. No hubo diferencias significativas en edad, sexo e IMC entre el grupo que desarrollo NMC y el que no. Se efectuó el análisis estadístico de t en todas las variables simples. El siguiente Cuadro resume los resultados de las variables que alcanzaron significancia estadística con este modelo:

Prueba de t simple

**Prueba de t simple**

<b>Variables</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Significancia</b>
Vol. MC ↑	4.173	37.356	.000
Antecedente DM	5.730	53.432	.000
Antecedente HTA	2.260	73.425	.027
BUN basal. ↑	3.111	40.212	.003
BUN/CR ↑	2.126	39.256	.040

Hematocrito ↓	-3.386	61.501	.001
Ácido U rico ↑	2.417	28.000	.022
Proteinuria	4.409	36.025	.000

El antecedente de diabetes Mellitus, el Volumen de medio de contraste elevado, el hematocrito bajo y el antecedente de proteinuria macroscópica (>300 mg en 24 hrs) fueron las variables con mayor significancia estadística según resultados de esta prueba.

Al integrar todas las variables en el estudio de regresión logística; no entraron en el análisis multivariado final las siguientes variables debido a que no alcanzaron significancia estadística. Variables que no entraron en la ecuación.

<b>Variables</b>	<b>Significancia.</b>
Edad	.112
HTA	.757
NYHA III-IV.	.032
Cr S basal	.821
BUN basal	.768
Albúmina sérica	.670
Proteinuria	.104
Hemodiálisis	.067

Las variables que alcanzaron significancia estadística fueron: Diabetes Mellitus, Volumen de medio de contraste, Hemoglobina y Ácido Úrico. Sin embargo al compararlas entre sí el resultado final fue el siguiente:

<b>Variables</b>	<b>Significancia.</b>	<b>Riesgo exponencial</b>
Diabetes M.	.000T	<b>12.382T</b>
Hb baja	.013	.654
Volumen de MC	.006	1.010

En el último paso del análisis y comparación de las variables, la variable Ácido Úrico dejó de tener significancia estadística por lo que se eliminó, quedando solo la DM, Hb baja y Vol, elevado del medio de contraste. De las tres variables, solo el antecedente de DM alcanzó un riesgo exponencial muy relevante siendo éste de: 113.

Como se observó en la primera tabla de características basales y demográficas, del total de 84 pacientes estudiados, 14 recibieron hemodiálisis profiláctica. La siguiente tabla de contingencia muestra los grupos no Hemodializado VS Hemodializado, el número y porcentaje de pacientes que desarrollaron NMC 48 hrs después de la exposición al MC.

<b>GRUPOS</b>	<b>NMC 48 hrs después de la exposición. (Nº pacientes y %)</b>		<b>Total</b>
	<b>Sin NMC</b>	<b>Con NMC</b>	
<b>No hemodiálisis</b>	<b>53 (63%)</b>	<b>17 (20.2%)</b>	<b>70 (83.3%)</b>
<b>Si hemodiálisis</b>	<b>2 (2.3%)</b>	<b>12 (14.2%)</b>	<b>14 (16.6%)</b>
<b>Total</b>	<b>55 (65.4%)</b>	<b>29 ( 34.5%)</b>	<b>84 (100%)</b>

Casi todos los pacientes que se les realizó hemodiálisis cursaron con NMC, por lo que no consideramos necesario realizar más análisis entre ambos grupos. Cabe señalar que los únicos dos pacientes que recibieron hemodiálisis profiláctica que no desarrollaron NMC no eran

diabéticos, hipertensos ni tuvieron antecedentes de proteinuria macroscópica, mientras que 11 de los pacientes hemodializados que desarrollaron NMC tuvieron los tres factores de riesgo anteriores. Por el número de pacientes reducido, no realizamos más análisis de las variables.

## **DISCUSIÓN**

El presente trabajo muestra una incidencia de nefrotoxicidad por medio de contraste del 34% en nuestros pacientes, equiparable a una población de alto riesgo descrita en otros estudios [7]. La conclusión anterior era predecible ya que en análisis epidemiológicos se ha observado que el cateterismo cardiaco puede condicionar NMC hasta en un 90% del total de los estudios de radiocontraste [33]. Otras causas que influyeron en que nuestra población haya tenido un nivel de riesgo alto para NMC es el elevado porcentaje de pacientes con diabetes (39%) y proteinuria macroscópica (22.6%).

Identificamos a la diabetes como factor de riesgo independiente para el desarrollo de NMC, por arriba de otros factores como deterioro renal previo, proteinuria basal macroscópica o volumen de MC elevado. Si bien hay estudios que coinciden con nuestros resultados (41,36) muchas de las investigaciones contrastan con nuestros hallazgos ya que relacionan estrechamente el deterioro previo de la función renal más proteinuria y diabetes, con la presentación de NMC [40-41-15-7-39-421].

Parfrey estudio retrospectivamente a 119 pacientes con diabetes Mellitus a los que se les expuso a MC. El observó que el grupo de diabéticos con insuficiencia renal tuvo una incidencia del 9% de NMC contra un 2.4% de los otros diabéticos con función renal conservada [151]. Un análisis de incidencia de NMC realizado por Rudnick reportó los siguientes resultados: Diabetes mas función renal normal 0.6% de casos, Insuficiencia renal sin diabetes 6% y diabetes más insuficiencia renal un 19.7% [39]. De tal manera que el concepto general es que el paciente diabético tiene un

grado de riesgo para NMC, pero cuando tiene una función renal deteriorada, el riesgo es mayor [52]. La conclusión relevante del análisis anterior, es que en nuestro trabajo,

La diabetes demostró ser un factor de riesgo independiente para NMC en una población de alta incidencia.

El papel de las prostaglandinas como algunos de los factores reguladores de la hemodinámica glomerular se encuentra bien reconocido. Haller, demostró en 1997 que el paciente diabético y/o hipertenso, cursaba con función endotelial deteriorada con niveles bajos de prostaglandina (PCi), lo que puede ser un defecto en estos pacientes que favorezca a la NMC. [55]. La prostaglandina PCi se ha estudiado como un agente protector contra la NMC [42]. Agmón en un estudio similar también demostró su efecto protector [54]. También encontramos correlación NMC y NUS elevado y relación NUS/Cr también elevada. Los factores anteriores se han identificado como marcadores indirectos de un estado prerrenal y en estudios experimentales se han reconocido como factores de riesgo agravantes de la nefrotoxicidad por medio de contraste [7-43-44].

La CrS basal elevada no fue un factor de riesgo independiente para NMC en nuestro análisis ya que el grupo que desarrolló nefrotoxicidad y el control no difirieron significativamente. Este dato se contrapone a otros resultados de trabajos que revisamos 113-16-36-37-38-39-401 donde si se demostró correlación directa entre insuficiencia renal y NMC. No tenemos una explicación concreta de la diferencia en nuestro hallazgos, pero si reconocemos que este estudio fue observacional y retrospectivo, (antecedentes que pueden tomarse como limitantes). Sin embargo a favor de nuestro trabajo, cabe señalar que en el análisis multivariado se demostró la alta significancia y el importante riesgo exponencial que alcanzó la diabetes Mellitus sobre los demás factores de riesgo.

La proteinuria macroscópica alcanzó una significancia en la prueba simple de t y en este punto coincidimos con la mayoría de los reportes [40-41-15-7- 39-42], pero en el análisis multivariado tuvo menor riesgo exponencial que el antecedente de diabetes Mellitus.

El exceso de volumen de medio de contraste tuvo significancia estadística, pero no tuvo mayor riesgo exponencial. Otros estudios previos como el de Cigarroa han demostrado una relación directa entre exceso de volumen de MC y nefrotoxicidad. [7]. Este autor estudio pacientes con niveles de  $Cr > 1.8$  mg/dl y los dividió en dos grupos, en el primer grupo no limitó el volumen del medio de contraste administrado, en el segundo grupo limitó el volumen del medio de contraste con la siguiente fórmula:  $5 \text{ ml contraste} \times \text{Kg. peso (máximo 300 mi)} \pm \text{nivel de creatinina sérica (mg/dl)}$ . Solo el 2% de los pacientes que recibieron medio de contraste limitado desarrollaron NMC, mientras que el 26% de los pacientes a los que no se les limitó el volumen del MC desarrollaron NMC [17]. Es importante mencionar que el medio de contraste utilizado en nuestro estudio fue del tipo hipertónico, un factor predisponente para NMC reconocido [39, 74,75 76]. Como no tuvimos pacientes expuestos a otros medios de contrastes hipotónicos o isotónicos, no pudimos realizar el grupo comparativo, quedando ese estudio pendiente. El nivel de hemoglobina y hematocrito bajos fueron considerados factores de riesgo independientes con significancia estadística, aunque en el análisis multivariado con pobre riesgo exponencial. No encontramos una explicación específica la contribución de la anemia en el riesgo de nefrotoxicidad por medio de contraste, posiblemente la anemia contribuya a la hipoxia medular renal [39], de cualquier forma ningún otro estudio ha mencionado a la anemia como riesgo mayor de NMC.

En lo que respecta al subgrupo que recibió hemodiálisis “profiláctica”, el resultado fue contundente y similar a la mayoría de las investigaciones.

La hemodiálisis en nuestro trabajo, no fue un procedimiento profiláctico de utilidad para evitar o disminuir el riesgo de nefrotoxicidad por medio de contraste.

Recientemente se publicó en la revista Europea de radiología [81] los resultados de una revisión de toda la literatura conocida sobre el tema hasta el mes de diciembre del 2002 auspiciado por el Comité de Seguridad del Medio de Contraste de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital, el reporte fue discutido en el noveno simposium Europeo de Radiología Urogenital en Génova Italia. Las conclusiones más relevantes fueron las siguientes: La efectividad de la hemodiálisis depende de muchos factores. 1.- El flujo sanguíneo y el flujo del dializante 2.- la permeabilidad de la membrana dializante 3 la duración de la hemodiálisis, 4.- el tamaño molecular su unión a proteínas, hidrofiliidad y carga eléctrica del medio de contraste. 5.- generalmente se requieren muchas dosis de sesiones de hemodiálisis para remover todo el MC. En base a lo anterior, el comité llegó a la conclusión de que la hemodiálisis no protege a los riñones con pobre función renal de la nefrotoxicidad por medio de contraste [81].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Voelcker, E., and Lichtenberg, A.: Pyelographie (Roengenographie des Nierenbeckens nach Kplargolfüllung), München. Med. Wchaschr. 53: 105- 107, 1906.
2. Burns, J. E.: Thorium, a New Agent for Pyelography, preliminary Report, J.A.M.A. 64: 2126- 2127 (june 26) 1915.
3. Braasch, W.F., and Mann, F.C.: Effects of retention in the Kidney of media Employed in Pyelography, Am. J. M. Sc. 152: 336-347 ( sept.) 1916.
4. Weld, E. H.: The Use of Sodium Bromid in Roentgenography, J.A.M.A. 71: 1111-1112 (oct. 5)1918; Toxicity of Pyelographic Mediums, Report of a Death Following the use of Thorium Nitrate, J. Urol. 3: 415-426 (oct.)1919.
5. Cameron, DF.: Aqueous Solutions of Potassium and Sodium, Iodids as Opaque Medium in Pyelography, Preliminary Report, J.A.M.A. 70: 754-755 ( March 16) 1918; A Comparative Study of Sodium Iodid as an Opaque Medium in Pyelography, Arch. Surg. 1: 184-214 (july) 1920.
6. Osborne ED, Sutherland CG, Scholl AJ, Rowntree LD. Roengenography of the urinary tract during excretion of sodium iodine. JAMA 1923; 80: 368- 373.
7. Montrella W, MD and Waybill P, MD. Contrast Media-Induce Nephrotoxicity: Identification of Patients at Risk and Algorithms of Prevention. Journal of Vascular and Interventional Radiology 12:3-9. 2001.
8. Lelek 1, Pokorny L. Studies on the nephrotoxicity of iothalamate containing contrast media ( conray, angioconray) by means of experimental renal angiographies. Fortschr Geb 38

- Roengeristr Nuklearmed. 1967 feb; 106 (2): 247-55.
9. Talner LS, Saltzstein S. Renal Arteriography. The choice of contrast material. Invest Radiol 1975 mar-Apr; 10(2):91-9.
10. Kamdar A, Weidmartn P, Makkof DL, Massry SG. Acute renal Failure following intravenous use of radiograph contrast dyes in patients with diabetes mellitus. Diabetes 1977 jul.; 26(7):643-9.
11. Alexander RD, Berkes SL, Abuelo G. Contrast media induced oliguric renal failure. Arch Intern Med 1978 Mar; 138(3):381-4.
12. Lang EK, Foreman J, Schlegel JU, Leslie C, List A, McCormick P, The incidence of contrast medium induced acute tubular necrosis following arteriography. Radiology 1981 Jan; 138(1):203-6.
13. D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. Am J Med 1982; 72: 719-725.
14. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. Am J Med 74: 243-248, 1983.
15. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ: Contrast-material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: A prospective controlled study. N Engl J Med 320: 143-149, 1989.
16. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG. Cardiovascular and renal toxicity of anionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. Ann Intern Med 1989; 110: 119-124.
17. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. Am J Med 1989; 86: 649-652.
18. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfel C et al: Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal function

- by acetilcysteine. N Engl J Med 20:180-1 84. 2000.
19. Durham JD, Caputo C. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney International*, Vol 62 (2002), pp 2202-2207.39
20. Russo D, testa A, Della Volpe L, Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast medium In humans: protective role of calcum chanel blocker. *Nephron* 1990; 55: 254-257.
21. Vincent LM, Esnault. Radiocontraste media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17; 1362-1364.
22. Teruel JL, Marcen R, Onaindia JM, Serrano A, Quereda C, Ortuno J. Renal function impairment caused by intravenous urography. A prospective Study. *Arch Intern Med* 1981; 141:1271-1274.
23. Lehenert T, Keler E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of hemodialysis after contrast media administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:358-362.
24. Krámer BK, Kammerl M, Schueda E, Schreiber M. Aprimer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (1999)14: 2830-2834.
25. Dena EJ, Rodríguez P, Ramírez JL, González J, Carrillo MA. Medios de contraste intravasculares iónicos VS no jónicos. *Rev Mex radiol* 1993; 47: 113-17.
26. Buenrostro LM, Tellez ZJ, Torre DA. Fisiopatología de la nefropatía por medio de contraste *La revista de investigación clínica*. Vol 52, Núm, 3 (Mayo-junio 2000), pp 306-307.

27. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast-induced nephropathy. *Mcd Clin North Am* 1984; 68: 351-70.
28. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448-59.
29. Kini as, Mitre CA, Kamran M, et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol* 2002; 89:999-1002.
30. Murphy SW, Barret BJ, Parfrey PS. Contrast Nephropathy. *Jam Soc Nephrol* 11: 177-182, 2000.
31. Barret BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-9.
32. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987; 83: 65-71.
33. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired Insufficiency *American Journal of Kidney Diseases*, Vol, No 5 (may), 2002: pp 930-936.
34. Barret BJ: Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 5: 125-137, 1994.
35. Murphy 6W, Barret BJ, Parfrey PS. Identification of Patients at Risk and Algorithms of Prevention Contrast Nephropathy *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 12:3-9. 2001.
36. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roengenol* 1991; 157: 49-58. (Abstract).
37. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality, *Am J Med* 1997; 103: 368-375.
38. Harkonen S, Kjellstrand CM. Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. *Am J Med* 1977; 63: 939-946.

39. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-261.
40. Manske CL, Sprafka JM, Strony JH, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 61-5-620.
41. Schnier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*, 5th Ed. Little, Brown, Boston: 1993.
42. Kock JA, Plum J, Graensee B, Modder U: Prostaglandin E1: A new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PG1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 15:43-49, 2000.
43. Solomon R Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230-242.
44. Eisenberg RL, Bank WC, Hedgock MW. Renal Failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136:859-861.
45. Heyman SN, Brezis M, Greenfeld Z, Rosen S. Protective role of furosemide and salme in radiocontrast-induced acute failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 377-385.
46. McCarthy Cs, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-521.
47. Rabelink TJ, Koomans HA, Endothelial function and the kidney: An emerging target for cardiovascular therapy. *Drugs* 1997; 63 (suppl.1): 11-9.
48. Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, Knes JM, Will JA, Madsen PC. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog and pig arteries. *Invest radiol* 1997; 32: 315-9.
49. Liss P, Nygren A, Erikson U Ulfendahl HR. Injection of low and

1w- osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698-702.

50. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Godfarb S. Contrast media associates nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17:15-26.

51. Porter GA. Contrast-associated nephropathy: presentation pathophysiology and management, *Miner electrolyte Metab* 1994; 20: 232-43.

52. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen 5. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632-42.

53. Cantley LG, Spokes K, Clark 8, McMahon EG, Carter J Epstein EH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44: 1217-23.

54. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen 5, Brezis M. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.

55. Haller H. Endothelial function: general Considerations. *Drugs* 1997; 63 (Suppl.1): 1-10.

56. Margulies KB, Hildebrand ELJ, Neublein DM, Burnett JCJ. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1041-5.

57. Anarat A, Duman N, Noyan A, Kibar M, Anarat R. The role of endothelin in radiocontrast nephropathy. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 609-13.

55. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar y, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol*, 280: F61-E70, 2001.

59. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Godfarb 5. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrastmedia associated

nephrotoxicity and atheroembolism-critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-727

60. Thisher CC M.D, Brenner BM M.D. *Renal Pathology*. 2nd Edition, Vol 1; pp: 799-800. 1994. J.B. Lippincott Company Philadelphia

61. Moreau JF, Droz D, Nüel LH, Leibowitch J, Sungers P, Mitchel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 15: 54-60-1980.

62. Graff L. Analisis de Orina ATLAS COLOR. Edición en español, Editorial Médica Panamericana; 1987 pp 83-87.

63. Brown RS, Ransil B, Clark BA, Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 330 (abstract).

64. Solomon R, Werner C, Mann D, DeLia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-415.

65. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe John. PREPARED:

PREPARation for Angiography in Renal Dysfunction. *CHEST* 1998; 114:1570-1574.

66. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch G, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Journal Nephrol Germany*. (abstract).

67. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Invest radiol* 1998; 36: 31 5-1 9.

68. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 2001. (abstract).

69. Erley CM, Duda SH, Schelepakow G, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular

filtration rate contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-1431.

70. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83: 260-263.

71. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrototoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036.

72. Carraro M, Mancini W, Artero M et al. Dose Effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 4444-4448.

73. Durham JD, Caputo C. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney International*, Vol 62 (2002), pp 2202-2207.

74. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-153.

75. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-178.

76. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179: 849-852. (abstract).

77. Aspelin P MD, Aubry P MD, Fransson S MD, Strasser R MD, Willenbrock R MD, Joachim K MD. Nephrotic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.

78. Vogt B, Ferrari P, Schonholler C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in

patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med 2001 Dec 15; 111(9):692-8.

79. Schindler R, Stahl C, Venz G, Ludat K, Krause W, Frei U. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments, Nephrol Dial Transplant 2001 Jul; 16(7): 1471-4

80. Llata R, Gaspar J, Férrez G, Magaña JA. Resultados del censo de Servicios de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista 2000 en la república Mexicana. ARCHIVOS DE CARDIOLOGIA DE MEXICO. 4/ OctDic 2001, Vol. 71: 347-356.

81. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA, Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Mo M. Eur Radiol. 2002 Dec; 12(12): 3026-3030.