

DR. RICARDO COLÍN PIANA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

TUTOR DE LA TESIS



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

“MANUEL VELASCO SUAREZ”

INCIDENCIA DE LA NEFROPATÍA POR MEDIO DE CONTRASTE EN PACIENTES SOMETIDOS

A ANGIOGRAFÍA CEREBRAL

TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA

PRESENTA

DR. JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2011

Índice

1) ANTECEDENTES	4
Antecedentes Históricos.	4
Evidencia científica relacionada con la nefrotoxicidad y su prevención.....	5
Epidemiología.....	6
Factores de Riesgo Mayores.....	6
Fisiopatología del daño renal inducido por medio de contraste	7
Características físico-químicas de los medios de contraste y su impacto en la lesión renal	9
Métodos actuales preventivos del daño renal tras la exposición a medios de contraste.....	10
2) HIPÓTESIS	12
3) OBJETIVOS	13
4) JUSTIFICACIÓN.....	14
5) METODOLOGÍA.....	15
Diseño.....	15
Población y muestra.....	15
Criterios de selección del estudio	15
Variables.....	16
Procedimientos.	18
Análisis Estadístico.	19
6) CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
7) RESULTADOS.....	21
Datos Demográficos	21
Factores de Riesgo	22
Cambios provocados por la Angiografía.	23
Incidencia de NMC y Evolución de la misma.....	26
8) DISCUSIÓN	27
9) CONCLUSIONES	30
10) BIBLIOGRAFÍA	32
11) APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	36
12) APÉDICE 2: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	37

1) ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos.

Los medios de contraste para radiodiagnóstico se introdujeron en 1918 con el uso de soluciones de sodio iodado. Con el paso de los años se buscó una sustancia con mejor calidad de imagen y menor incidencia de efectos secundarios.

En la década de los 50's se puso en boga el empleo de medios iodados de alta osmolaridad (mayor a 1500 mOsm/Kg), los cuales permitían obtener mejores imágenes, sin embargo, el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad desestimaron su uso y motivó a investigadores a continuar en busca de la sustancia ideal(1).

Se atribuyó a la alta osmolaridad el origen de la sensibilidad; basados en ello en los años 70's se crean medios sintéticos, siempre con yodo, conocidos como medios iodados iónicos de baja osmolaridad, entre los que se puede mencionar al amidotrizoato, estos indiscutiblemente mostraban menos efectos adversos, sin embargo, las reacciones alérgicas y el daño renal inducidos por su uso persistieron.

En años venideros se introducen los medios de radiodiagnóstico de baja osmolaridad no iónicos (iohexol, iopamidol, iobitridol), que mostraron una reducción importante en la incidencia de nefrotoxicidad por lo que su uso se hizo más frecuente y en la actualidad se emplean de modo universal (2).

Recientemente han aparecido los medios iso-osmolares entre los que destacan el iotrolan y el iodixanol, de ellos se esperaba que dada la osmolaridad muy cercana a la del plasma –el iodixanol por ejemplo tiene una osmolaridad de 290 mOsm/kg- los efectos adversos fuesen

mucho menos frecuentes; sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones, sobretodo en cuanto a daño renal se refiere continúan siendo importantes, al tiempo que se ha documentado el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tardías (entre 24 horas y una semana) posteriores a la exposición a estas sustancias (3,4).

Evidencia científica relacionada con la nefrotoxicidad y su prevención

Si existe un apartado interesante en el estudio de la nefrotoxicidad por medios de contraste (NMC), es indiscutiblemente el relacionado con la multiplicidad de revisiones de casos, estudios empíricos, investigaciones multicéntricas y las grandes contradicciones en los resultados que de ellas se derivan. Para mencionar un ejemplo de lo anterior se puede señalar que hasta 2006, tan sólo en torno al problema de la utilidad de la N-acetilcisteína como medida de protección renal existían 19 estudios aleatorizados y controlados, 4 estudios no randomizados prospectivos y 11 meta-análisis sin poder llegar a concluir si dicha sustancia es o no útil en la prevención de la NMC (5).

Bagshaw et al. (6) realizaron en el 2006 una extensa revisión literaria y llegan a la conclusión de que dicha variedad es reflejo de la mala organización de la comunidad científica mundial, la cual muestra más interés en la búsqueda de sobresalir y adquirir renombre internacional que en la colaboración inter-equipos, lo cual permite que se realicen estudios con muy distintos criterios de inclusión, sin significancia desde el punto de vista estadístico, duplicados y otros, que únicamente confunden e impiden realizar protocolos de manejo adecuados. A pesar de la gran confusión en torno al tema, se ha logrado obtener importantes conclusiones que parecen aclarar algunas de las interrogantes existentes en un campo en el que se pueden esperar grandes descubrimientos dada la cantidad de hipótesis actuales.

Epidemiología

Resulta difícil poder indicar valores reales en cuanto a incidencia, prevalencia y demás variantes epidemiológicas dada la variedad en cuanto a las clases en estudio en lo referente a edad de la población, valores de creatinina tomados como referencia para el diagnóstico, cantidad de medio de contraste usado durante el estudio, exposición en días recientes a medio de contraste, etc.. Meyrier realizó una revisión de la información disponible en el periodo de 1975-1989 que muestra una tasa de incidencia que va de 3.7% a 70%, con un promedio de 10.2% (7).

Se ha demostrado que los pacientes estudiados por patologías cardiovasculares presentan una tasa de incidencia mayor, que en algunas revisiones llega a 14.5%.

Otro dato a mencionar es que la nefrotoxicidad inducida por medios de contraste constituye la tercer causa de insuficiencia renal en pacientes hospitalizados (8).

Factores de Riesgo Mayores

Con base en los estudios realizados varios autores entre los que destacan Taliercio, Rich y Crecelius y Gussenhoven se ha podido determinar los factores de riesgo más comúnmente relacionados con la NMC a los cuales se les ha llamado factores de riesgo mayor que a continuación se mencionan (9,10,11):

Factores de Riesgo Mayor para desarrollar NMC.
Insuficiencia cardiaca.
Exposición repetida a medios de contraste en menos de 72 horas.
Volumen de medio de contraste usado (>200 mL.)
Diabetes Mellitus tipo I.
Creatinina sérica >1.5 mg/dL.
Edad > 70 años.
Hipertensión arterial.

En lo referente a la cantidad de medio de contraste máximo ideal a utilizar, los autores Cigarroa et al (12) diseñaron una fórmula basados en la información obtenida en el seguimiento de sus pacientes durante 10 años, la cual resulta muy útil sobre todo en pacientes de alto riesgo:

Volumen máximo de medio de contraste = 5mL x Peso (Kg) /Creatinina sérica

Sin embargo, concluye que el volumen máximo empleado debe ser de 300 mL, independientemente del peso del paciente.

Fisiopatología del daño renal inducido por medio de contraste

Existe clara evidencia y consenso por parte de los investigadores en el hecho de que el daño renal asociado a la exposición por medios iodados de radiodiagnóstico es desde el punto de vista fisiopatológico de carácter multifactorial.

Dentro de los mecanismos se ha propuesto la vasoconstricción inducida por el medio de contraste a nivel renal como responsable de la lesión secundaria a isquemia, sobretodo en la médula, en donde las porciones ascendentes del asa de Henle son engrosadas lo que dificulta el paso de oxígeno y por ende disminuye la presión parcial del mismo, en esta región específica la oxigenación depende del transporte de electrolitos y con la disminución del aporte sanguíneo a nivel glomerular disminuye el intercambio en un órgano con una muy alta tasa metabólica (13).

Sin embargo, los estudios descartan que el origen de la muerte celular sea exclusivamente secundaria a hipoperfusión por cuanto se ha utilizado furosemida, bloqueadores de canales de calcio, agonistas del receptor D1 de dopamina, antagonistas de la endotelina, los cuales son fármacos que atenúan la reducción en la tasa de filtración glomerular sin poder disminuir la incidencia de fallo renal.

Por otra parte se ha señalado al daño celular directo producido por el medio de contraste en la génesis de la nefropatía. Múltiples investigaciones revelan la presencia de sustancias en orina que confirman la lesión celular, (14) aunque el mecanismo exacto mediante el cual dicha lesión ocurre no está claro.

Estudios más recientes suponen una nueva explicación y crea nuevas perspectivas acerca del manejo y la profilaxis de esta frecuente patología.

Yano y otros (15) han demostrado que las células muertas por la exposición al medio de contraste presentan característicamente una apoptosis acelerada, demostrado por incremento en la captación de isotiocianato marcado con Annexin V el cual se liga específicamente a la fosfatidil-serina, esta proteína es componente de la capa interna de la membrana celular que transloca hacia la capa externa durante estadios iniciales de la apoptosis y fragmentación de ADN observado en electroforesis (16).

Se ha visto que medios como el ioversol (no iónico) influyen directamente en el balance existente entre las proteínas estimuladoras e inhibidoras de la apoptosis.

Las proteínas de la familia Bcl-2 son inhibidoras de la apoptosis a la vez que las proteínas Bax la estimulan, los medios de contraste crean un desequilibrio en las concentraciones de ambos tipos de proteínas en el cual las condiciones en pro de la muerte celular predominan tanto por la disminución en la cantidad de proteína Bcl-2 como por el incremento en las proteínas Bax (15).

Al existir dicho desbalance se despolariza la membrana mitocondrial y se libera citocromo c que se une al factor proteásico activador de la apoptosis-1, éste degrada la procaspasa-9 a caspasa-9, la cual cataliza el paso de procaspasa-3 a caspasa-3, enzima que fragmenta el ADN cromosómico.

El modo por el cual el ioversol crea el desbalance descrito arriba parece estar en relación directa con la interferencia que produce en el sistema de fosforilación del Akt mediada por AMP-c.

El AMP-c es transformado en fosfatidil-inositol trifosfato y por medio de la fosfatidil inositol trifosfato cinasa se da la fosforilación de Akt enzima que a su vez fosforila al sistema CREB.

El sistema CREB fosforilado se une al sitio CRE del gen de la proteína Bcl-2 y estimula así la síntesis de esta proteína; por tanto si se da una interferencia en alguno de los pasos anteriormente descritos va a disminuir la concentración de las proteínas inhibitorias de la apoptosis con la resultante muerte celular.

Características físico-químicas de los medios de contraste y su impacto en la lesión renal

Como se mencionó en la reseña histórica, muchas de las reacciones adversas asociadas a los medios iodados han sido atribuidas a su osmolaridad, pero con los resultados de los estudios ha sobrevenido la controversia y se ha concluido que esta propiedad no es la única en lo que a nefrotoxicidad se refiere.

Richard Solomon (17) publicó en la revista *Kidney International* del 2005 una excelente revisión sistemática acerca del rol de la osmolaridad en la incidencia de NMC en la que concluye que la osmolaridad por sí sola no explica el daño renal, excepto en casos de sustancias hiperosmolares las cuales sí se asocian a mayor incidencia.

No existe diferencia entre los medios de baja osmolaridad comparados con los iso-osmolares en pacientes con riesgo bajo o moderado, lo cual no justifica el empleo cotidiano y generalizado de medios iso-osmolares que presentan un alto costo económico comparado a los de baja osmolaridad. En pacientes de alto riesgo sí se ha demostrado menor cantidad de casos

de lesión renal con el uso de medios iso-osmolares por lo que su empleo se recomienda en tales casos.

La explicación del por qué no existe una marcada diferencia si se compara medios de baja osmolaridad con sustancias de osmolaridades cercanas a la del plasma, deriva de la observación del mismo autor en la que pone en manifiesto que los medios iso-osmolares como el iodixanol, si bien es cierto se parecen al plasma en lo que a osmolaridad se refiere, son mucho más viscosos y conllevan a congestión capilar con daño renal secundario.

En cuanto a ionicidad se refiere se menciona que los medios de radiodiagnóstico no iónicos presentan menor incidencia en NMC que los iónicos, aunque también se asocian a mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad mediante incremento en la liberación de histamina y triptasa. Por otra parte, los medios no iónicos tienden a disminuir la fibrinólisis por lo que en pacientes con riesgo de trombosis se podría contemplar el uso de sustancias iónicas.

Muchas otras características de los medios de contraste se han estudiado entre ellas la hidrofiliidad y se ha determinado que no existe una propiedad única a la que se pueda atribuir el daño renal.

Métodos actuales preventivos del daño renal tras la exposición a medios de contraste

Se han propuesto a lo largo de los años múltiples medidas profilácticas de la nefrotoxicidad sin llegar a establecer un protocolo de manejo lo suficientemente efectivo como para tener impacto en esta patología. La única medida aceptada al día de hoy de modo universal en la prevención de nefropatía cuando se realizan estudios radiodiagnósticos en los que se usa medios de contraste es la hidratación adecuada previo, durante y posterior a la exposición.

Dos estudios son los más relevantes en cuanto a este tópico, el primero desarrollado por Mueller (18) demostró que la hidratación con solución salina al 0.9% administrada 12 horas previas y continuada por 12 horas posteriores a la exposición al medio es mucho más efectiva en la protección renal que con solución media salina (0.45 %) a pesar del riesgo de hipernatremia y acidosis metabólica debido a disminución de HCO^- e incremento de H^- por sobrecarga de Cl^- y que sí resulta efectiva como medida preventiva.

En otro estudio Merten (19) demuestra que la hidratación con solución de 154 mEq de bicarbonato de sodio administrada en infusión a 3 cc/kg por hora 1 hora antes del estudio y a 1 cc/kg por hora en las 3 horas siguientes resulta más efectiva que la hidratación con solución salina al 0.9% (1.7% vs 13.6%).

En cuanto al impacto que pueda tener la N-acetilcisteína en la incidencia de NMC no existe consenso, en una revisión por S. Bagshaw publicada en Arch Intern Med. del año 2006 se indica que en el periodo comprendido entre el 2000 al 2005 se reportaron 5 estudios randomizados y controlados que encontraron beneficios estadísticamente significativos, 9 que concluyen que provee beneficio, 13 no demuestran significancia estadística y 10 concluyeron que no presenta ningún beneficio, es por esto que autores como C. Briguori et al (20) recomiendan su uso en pacientes de alto riesgo, sobre todo en aquellos con creatinina ≥ 1.5 mg/dL, en los que sí se ha demostrado beneficio. Otras múltiples medidas se han sugerido, pero los estudios han concluido que podrían resultar perjudiciales: hemodiálisis, diuréticos. No beneficiosos: antagonistas de la endotelina, agonistas del receptor D-1 de la dopamina, bloqueadores de canales de calcio. O los estudios existentes no son concluyentes: ácido ascórbico, hemofiltración, antagonistas de al adenosina, péptido natriurético atrial.

2) HIPÓTESIS

La incidencia de NMC en pacientes neurovasculares sometidos a cateterismo cerebral diagnóstico es igual o menor a la reportada en pacientes sometidos a procedimientos de angiografía cardiaca.

3) OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de NMC en la población de pacientes sometidos a angiografía diagnóstica cerebral en el INNN.
2. Establecer los factores de riesgo para desarrollar NMC en la población de pacientes sometidos a angiografía diagnóstica cerebral en el INNN.
3. Determinar la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar NMC en la población de pacientes sometidos a angiografía diagnóstica cerebral en el INNN.
4. Establecer diferencias entre los pacientes que desarrollan NMC en nuestra población y las reportadas en la literatura.

4) JUSTIFICACIÓN

En los últimos 30 años como producto del avance tecnológico se ha incrementado el uso de agentes de contraste radiológico para estudios diagnósticos (IRM, TAC y otros) y terapéuticos (cateterismo cardiaco, angiografía, etc.). Numerosos estudios han demostrado que estos agentes farmacológicos son los responsables de un incremento en la estancia hospitalaria de aproximadamente 10% debido a falla renal aguda y representa la tercera causa de deterioro de la función renal intrahospitalaria después de la disminución en la perfusión renal y la insuficiencia renal post-cirugía, llevando a un incremento en la morbi-mortalidad y con repercusiones socioeconómicas de importancia para las instituciones de salud.(21)

A pesar de esto hasta la actualidad ***no se cuenta con datos fidedignos con respecto a la prevalencia ni características de los pacientes que desarrollan NMC en el subgrupo de pacientes sometidos a estudios neurovasculares***, haciendo de la mayor relevancia el obtener y difundir estos datos con fines de comparación con otros subtipos de pacientes.

Por otro lado el primer paso para el mejoramiento en la atención de los pacientes, es el determinar en primer lugar la magnitud del problema y los factores asociados al mismo y proponer medidas de prevención de los factores relacionados a la NMC.

5) METODOLOGÍA

Diseño.

Se llevó a cabo un estudio de prospectivo longitudinal descriptivo.

Población y muestra.

La población la constituyeron todos los pacientes que acudieron de primera vez o referidos al servicio de terapia endovascular neurológica del INNN durante el periodo del estudio. La muestra se formó con el subgrupo de estos pacientes a quienes se les realizó angiografía diagnóstica por cualquier indicación médica sustentada.

Criterios de selección del estudio

❖ **Inclusión.**

Firmar consentimiento informado

Indicación expresa por parte del médico tratante d realización de angiografía cerebral.

Contar con estudios de creatinina sérica realizados 72horas antes de la Angiografía Cerebral.

❖ **Exclusión.**

Antecedente de falla renal diagnosticada con depuración de creatinina igual o menor a 30 ml/h

Incapacidad para acudir a la cita de seguimiento

Diagnóstico de falla renal crónica severa.

Realización de otro estudio de imagen con administración de contraste en la semana previa a la angiografía.

❖ **Eliminación.**

Cuando el paciente no cumpla con la visita de seguimiento.

Suspensión del procedimiento diagnóstico angiográfico cerebral por problemas técnicos

Alergia al medio de contraste.

Cuando el paciente no entregue las muestras al laboratorio con las características adecuadas.

Variables

❖ **Independiente:** Nefrotoxicidad por Medio de Contraste (NMC)

❖ **Definición operacional.** Aunque no existe consenso en cuanto a la definición de NMC. La definición más comúnmente aceptada es la establecida por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital mencionada en las guías de administración de medios de contraste radiodiagnóstico, la cual define la nefrotoxicidad por medios de contraste como la elevación de la creatinina sérica ≥ 0.5 mg /dL ó $\geq 25\%$ del valor previo en los siguientes 3 días de la inyección de medio de contraste en la ausencia de otra causa que explique el deterioro en la función renal (22).

❖ **Dependientes:**

Variable	Unidad	Tiempo de medición	Tipo de variable
creatinina sérica †	mg/dl	antes de la angiografía 72horas después	continua

depuración creatinina *	cc/h	antes de la angiografía 72horas después	continua
medicamentos concomitantes	todo medicamento que el paciente se encuentre tomando en el momento y hasta 1 semana antes de la realización de la angiografía		Catagórica
Peso	Kg	antes de la angiografía	Continua
Talla	cm	antes de la angiografía	Continua
IMC	Sin unidades	antes de la angiografía	Continua
Presión arterial	mmHg	antes y después de la angiografía	Continua
Frecuencia Cardiaca	Latidos por minuto	antes y después de la angiografía	Continua
Hematocrito	Porcentaje	antes de la angiografía 72horas después	Continua
<p>‡. El valor en indicado en el reporte de laboratorio para creatinina</p> <p>. * Calculado mediante la fórmula de Cockroft-Gault.</p>			

Angiografía cerebral. Procedimiento diagnostico neurovascular en el con punción de la arteria femoral/radial, se introducen diferentes dispositivos como guías metálicas y catéteres que permiten la llegada a las diferentes arterias intracraneales inyectando cantidades variables de medio de contraste yodado (entre 100 y 300cc) para poder mediante adquisición mediada por computadora, sustraer la anatomía de la vasculatura cerebral. El rango de duración del procedimiento va de 35 a 120 minutos aproximadamente.

Procedimientos.

En base a las variables definidas anteriormente se estratificó a los pacientes de acuerdo al consenso de recomendaciones del colegio americano de radiología, colegio americano de cardiología y la fundación nacional del riñón en EUA, a falta de recomendaciones parecidas de organismos de neuro intervencionismo. (24) De tal forma que los pacientes quedaron en una de 3 categorías:

Riesgo	Depuración calculada de creatinina	Creatinina	Escala de Mehan
Leve	> 60 cc/h	< 1	0-5
Medio	30 – 60 cc/h	1-2	6-10
Alto	< 30 cc/h	> 2 con diabetes	> 11

Los pacientes en categoría de riesgo alto fueron excluidos del estudio y en base a las otras dos categorías de riesgo se decidieron las medidas de nefro protección a aplicar al paciente previo a la realización de angiografía.

Riesgo	Previo remoto	Previo inmediato	Después
Leve	hidratación oral noche previa	solución salina 3 cc/kg/h 1 h antes del estudio	solución salina 1 cc/kg/h durante 3 h después
Medio	acetilcisteína 1200 VO mg c/12 h día previo al estudio	solución salina 1-1.5 cc cc/kg/h durante 3 horas antes del estudio	solución salina con meta de orina horaria de 150cc/h durante 6 horas

Las mediciones de control de los parámetros hematológicos y de función renal se llevaron a cabo 72 horas posteriores a la realización del procedimiento en base a lo descrito en la literatura, por ejemplo, en un estudio en pacientes sometidos a angiografía coronaria se encontró que elevaciones mínimas (>5%) de la creatinina durante las primeras 12 horas predicen la aparición de NMC con una sensibilidad de 87% y una especificidad 70% (>5%) (23)

Análisis Estadístico.

Se utilizará el programa SPSS versión 17.0 Para el análisis estadístico se realizaran pruebas de normalidad y frecuencias de todas las variables, se calculará la tasa bruta de incidencia de NMC y las tasas de prevalencia de los factores de riesgo. Se utilizarán tablas de contingencia 2x2 y validación estadística mediante la prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas. En el caso de las variables continuas se utilizará la prueba t de Student para determinar diferencias entre los grupos con y sin NMC.

6) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue sometido al comité de bioética del INNN y su implementación estuvo sujeta a las recomendaciones del mismo.

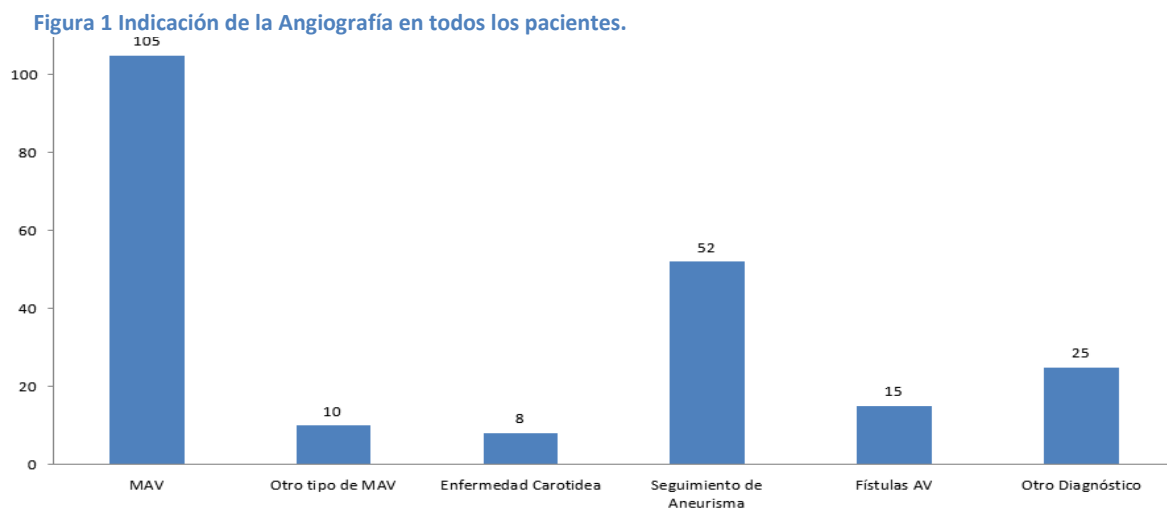
Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Todo paciente en quien se detectó NMC fue referido inmediatamente al servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología para continuar su vigilancia y en su caso manejo.

7) RESULTADOS

Datos Demográficos

Doscientos noventa y siete pacientes fueron sometidos a angiografía diagnóstica en nuestro servicio en el periodo comprendido entre junio de 2010 y marzo de 2011, todos los pacientes contaban con estudios de laboratorio previos a la realización del estudio, sin embargo 82 (27.6%) pacientes no se realizaron los estudios de seguimiento o se los realizaron después de 72 horas y fueron por lo tanto excluidos del estudio, quedando 215 pacientes con datos completos para análisis. La edad media de los pacientes fue 36.61 ± 15.4 años con un rango de 10 a 82 años. 109 hombres (50.7%) y 106 mujeres (49.3%). Los hombres fueron discretamente más jóvenes que las mujeres aunque sin significado estadístico (37.9 ± 14.7 vs. 41.3 ± 16.1 , $p=0.26$). La figura 1 muestra las frecuencias de las indicaciones para la realización de la angiografía en estos pacientes. La principal indicación para solicitar una angiografía fue Malformación arterio-venosa (MAV) con 48%, seguida de control angiográfico de aneurisma tratado (24%) y fistulas arterio-venosas (7%), los pacientes con un diagnóstico diferente que incluye seguimiento de disección de arteria cervical, seguimiento de trombosis venosa cerebral o tumores intracraneales constituyeron el 12% de las angiografías.



Factores de Riesgo

La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes y la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar NMC. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado fue la hipertensión con 12.5% de los pacientes, cabe señalar que todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con algún tipo de fármaco, no hubo casos de insuficiencia renal o cardíaca y la diabetes estuvo presente en el 2.7% de los pacientes.

Tabla 1 Características Basales de los Pacientes y Prevalencia de Factores de Riesgo para NMC.

Característica	
Diabetes, n (%)	6 (2.7)
Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)	27 (12.5)
Insuficiencia Cardíaca, n (%)	0 (0)
Uso de Medicamentos, n (%)	27 (12.5)
Insuficiencia Renal, n (%)	0 (0)
Peso (kg)	68.3±14.9
Talla (cm)	161.9±10.7
IMC	25.9±4.4
Puntuación en la escala Mehan	1.6±1
Tiempo de Fluoroscopia	13.1±8.3
Volumen de Medio de Contraste utilizado (cc)	132.3±49.1
Todos los valores media ± desviación estándar a menos que se especifique	

En base a la escala de Mehan solo 3 pacientes no estuvieron clasificados como con riesgo leve para desarrollar NMC, los 3 pacientes estuvieron en la categoría moderada con 8 puntos, 2 de estos

pacientes desarrollaron subsecuentemente NMC. La tabla 2 muestra la distribución de las puntuaciones en la escala.

Tabla 2 Puntuación en la escala de Mehan.

Categoría de Riesgo	n (%)
Leve	
- 1 punto	128 (59.4)
- 2 puntos	72 (33.9)
- 4 puntos	9 (4.1)
- 5 puntos	3 (1.3)
Medio	
- 8 puntos	3 (1.3)
Alto	
	0 (0)

Cambios provocados por la Angiografía.

Varios parámetros hemodinámicos y de laboratorio registrados antes de la realización del procedimiento sufrieron modificaciones significativas posterior al procedimiento, la tabla 3 muestra estos cambios.

Tabla 3 Cambios Hemodinámicos y Clínicos después de la Angiografía.

	Pre-Angiografía	Post-Angiografía	p
TA Sistólica	117.2±18.8	127.2±20.7	0.01
TA Diastólica	74.8±13.3	76.9±11.7	0.16
Frecuencia Cardíaca	70.7±10.8	71.5±11.4	0.64
Hematocrito	45.6±4.9	44.4±4.6	<0.01
Creatinina Sérica	.72±0.19	.74±0.18	0.26
Depuración de Creatinina	143.1±51.1	135.6±41.2	<0.01

Se observó un cambio significativo en la presión sistólica (figura 2) y en el hematocrito (figura 3) así como en la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault pero no en la creatinina sérica (Figura 3) ni en la presión diastólica o algún otro de los parámetros registrados.

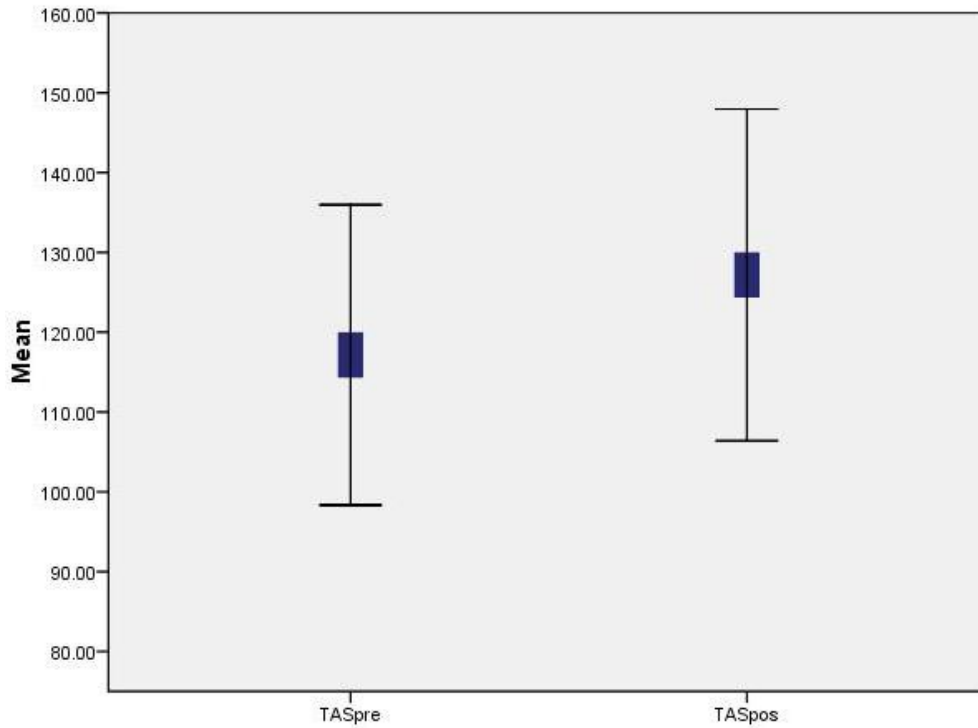


Figura 2 Cambio en la Presión Arterial Sistólica antes y después de la Angiografía.

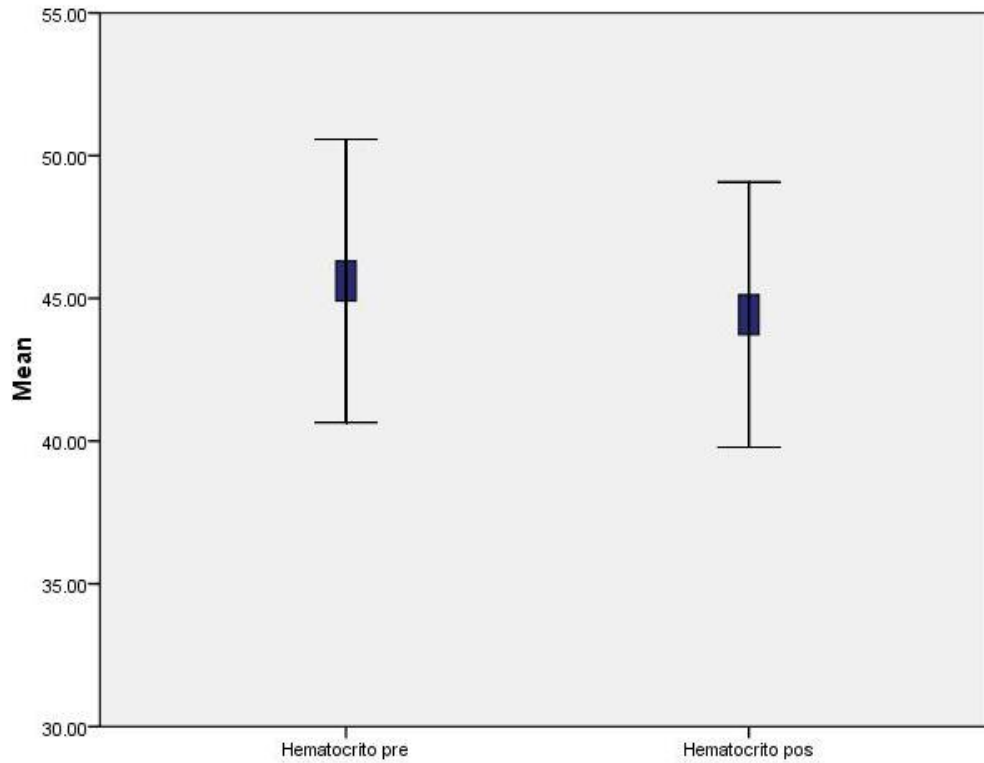


Figura 3 Cambio en el Hematocrito antes y después de la Angiografía.

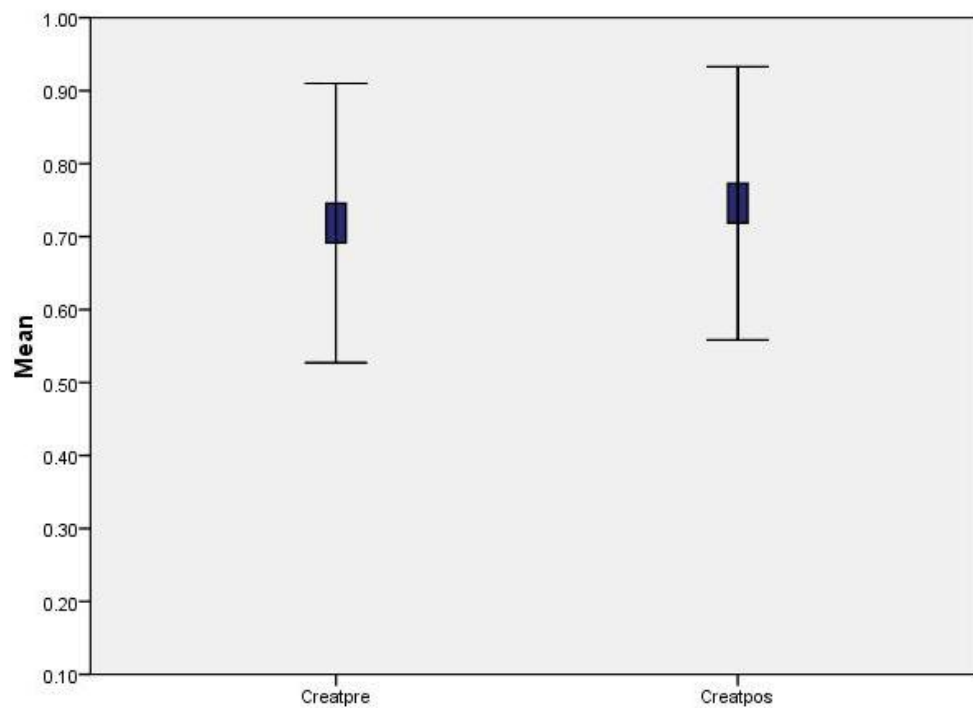


Figura 4 Cambio en la Creatinina Sérica antes y después de la Angiografía.

Incidencia de NMC y Evolución de la misma.

La tasa de incidencia de NMC en esta población fue de 0.93 y fue calculada de la siguiente forma:

$$(2 \text{ casos} / 215 \text{ pacientes}) * (100) = 0.93$$

Ambos casos cumplieron el criterio de elevación de 0.5mg/dL de la creatinina sérica a las 72 horas de haberse llevado a cabo el procedimiento, 1 paciente elevó 0.6mg/dL y otro paciente 1mg/dL. Ambos pacientes fueron referidos a Nefrología del INC donde se les dio seguimiento clínico y por laboratorio corroborándose regresión a sus valores previos de creatinina al día 9 y día 14 después de la elevación. Cabe señalar que ninguno de los dos pacientes con NMC desarrolló disminución de su depuración calculada de creatinina por debajo de 60cc/min, por lo que ningún otro tratamiento fue necesario. La tabla 4 muestra las características de los pacientes que presentaron NMC en el presente estudio.

Tabla 4 características de los pacientes que presentaron NMC

	Edad	Aumento en la Creatinina basal	Puntaje en la escala de Mehan	Evolución	Creatinina al final del seguimiento
Paciente 1	54	+0.6mg/dL	8 (riesgo medio)	Benigna (normalización al día 9)	0.73mg/dL
Paciente 2	68	+1mg/dL	8(riesgo medio)	Benigna (normalización al día 14)	0.98mg/dL

8) DISCUSIÓN

La frecuencia de procedimientos intervencionistas ha crecido enormemente en los últimos años dado que el tratamiento de patologías vasculares intracraneales cada vez más complejas es posible mediante la terapia endovascular. En estos procedimientos se utilizan contrastes yodados, productores de potenciales efectos adversos, entre los cuales se destaca la NMC por su frecuencia y aparición tardía, luego del alta hospitalaria. Por esto, resulta importante alertar a los operadores que realizan diagnóstico y terapéutica endovascular acerca de factores predisponentes, criterios diagnósticos, estrategias de prevención y tratamiento. Existen varias razones por las cuales los hallazgos de este estudio son importantes, en primer lugar, si bien la NMC ha sido ampliamente estudiada, la práctica totalidad de los estudios disponibles han sido realizados en población sometida a procedimientos angiográficos cardiológicos, en esta población, la NMC representa la tercera causa de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes hospitalizados, (24) la cual ocurre con una frecuencia del 1-6% en poblaciones no seleccionadas y en más del 40-50% en poblaciones de alto riesgo, (25) sin embargo hay que puntualizar que los pacientes que se someten a estos procedimientos tienen una altísima prevalencia de factores de riesgo para NMC y subsecuente IRA. La diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial sistémica (HTAS) descontrolada, la polifarmacia y las complicaciones de estas comorbilidades (nefropatía diabética/hipertensiva), falla cardíaca, entre otros, explican la alta prevalencia de IRA en los pacientes cardiológicos; por el contrario, en el presente estudio encontramos una muy baja prevalencia de factores de riesgo para NMC (12.5% de HTAS y 2.7% de DM), esto se tradujo a la escala de riesgo de Mehan en donde

solo 3 pacientes se encontraron fuera de la categoría de riesgo leve para NMC (1.3%). Sin embargo, hay que señalar que los 2 pacientes que desarrollaron NMC se encontraban en la categoría de riesgo intermedio de acuerdo a la escala.

Otro factor importante es la edad, ya que la edad media de pacientes con enfermedad coronaria se encuentra por arriba de los 55 años, mientras que la edad media encontrada en nuestra población es de 36.61 ± 15.4 años, es decir, casi 20 años menos que los pacientes cardiológicos, lo que sin duda juega un papel protector a la hora de desarrollar NMC y en el curso benigno de esta cuando se presenta.

Finalmente hay que puntualizar el hecho de que los pacientes estudiados son todos pacientes ambulatorios, los cuales difieren también del paciente neurológico en estado crítico que se somete a angiografía diagnóstica en nuestro hospital. En un estudio en pacientes neuro quirúrgicos sometidos a procedimientos endovasculares (26) se encontró una incidencia de NMC del 22%. La edad media fue de 49.6 ± 12.6 años, con una tasa de filtración glomerular media de 97.8 ± 26.3 cc/min/1.73 m² y la cantidad media de contraste administrado fue de 151.2 ± 52.1 cc. Como se puede ver la prevalencia de NMC varía inversamente en relación con la prevalencia de los factores de riesgo, los cuales son mucho más prevalentes en los pacientes neuro quirúrgicos críticos, ya que tanto la edad como la tasa de filtración glomerular y la cantidad de contraste administrados en este estudio son muy similares a las encontradas en nuestro estudio, con la diferencia de la alta prevalencia de descontrol metabólico e hidroelectrolítico en los pacientes críticos descritos en el artículo citado. Por otro lado, en otras poblaciones, los resultados han sido muy parecidos, por ejemplo, en una población de 198 pacientes con infarto cerebral

agudo, (27) evaluados con angio tomografía cerebral se encontró una prevalencia de 2.9% de NMC sin casos de falla renal, 11% de estos pacientes eran diabéticos. De forma interesante, no se encontró relación entre la dosis de medio de contraste administrado y la aparición de NMC, ya que la dosis media en los pacientes con NMC fue menor que la de aquellos que no la desarrollaron ($114\pm 21.9\text{cc}$ vs. $174\pm 73.2\text{cc}$, $p=0.01$), esta población, si bien no se sometió a angiografía cerebral, si lo hizo a un procedimiento de imagen vascular intracraneal y se trata de pacientes con patología cerebral aguda. El hallazgo de NMC en el triple de lo encontrado en el presente estudio se explica por la mayor prevalencia de factores de riesgo en los pacientes que sufren infarto cerebral, es de suponerse que si se hiciera un análisis estratificado del estudio mencionado por etiología del infarto encontraríamos una prevalencia mucho más alta de NMC en los subgrupos de enfermedad de pequeño vaso y aterosclerosis de grandes vasos a comparación de los subgrupos de cardio embolismo y vasculopatías no aterosclerosas, en la población que estudiamos nosotros este grupo de pacientes no se encuentra representado, ya que no evaluamos pacientes en agudo y la causa principal de indicación de angiografía fueron las malformaciones arteriovenosas.

Finalmente debemos subrayar la importancia de identificar a los pacientes en riesgo para NMC, ya que si bien la prevalencia encontrada en nuestro estudio se encuentra en el rango bajo de lo descrito, un uno por ciento de los pacientes la presentan y es de suponerse que si estudiamos a los pacientes agudos hospitalizados en nuestra institución encontraríamos sin duda números más elevados (cercaos al 20%). Esto abre la puerta a la realización de futuros estudios encaminados a estudiar a este subgrupo de pacientes.

9) CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir lo siguiente:

1. Las poblaciones de pacientes sometidos a angiografía cerebral y a angiografía coronaria son diferentes en su perfil de factores de riesgo para desarrollar NMC.
2. La prevalencia de factores de riesgo para NMC es muy baja en la población de pacientes sometidos a angiografía cerebral en nuestro hospital.
3. La indicación más común para realizar angiografía cerebral en este hospital son las malformaciones arteriovenosas.
4. La prevalencia de NMC en pacientes a quienes se les realiza angiografía cerebral es similar a la de los pacientes sometidos angiografía coronaria clasificados como de bajo riesgo (~1%).
5. La prevalencia de NMC en pacientes a quienes se les realiza angiografía cerebral es muy bajo comparada a la de los pacientes sometidos angiografía coronaria clasificados como de riesgo intermedio/alto (los cuales son los más comunes).
6. La discrepancia entre esta prevalencia de NMC esta explicada por las distintas prevalencias de los principales factores de riesgo para desarrollar NMC y al hecho de que en el presente estudio solo se incluyeron pacientes ambulatorios.
7. La prevalencia de NMC en pacientes neurológicos agudos hospitalizados es muy similar a la de los pacientes sometidos angiografía coronaria clasificados como de riesgo intermedio/alto.

8. El factor de riesgo para NMC más importante identificado en esta población fue la cantidad de medio de contraste utilizada.
9. El uso de la escala de Mehan puede ser de utilidad para identificar pacientes en riesgo de NMC.
10. La realización de angiografía cerebral produce hipertensión sistólica aislada y transitoria en la mayoría de los pacientes que se someten a ella.
11. Existe una disminución significativa del hematocrito posterior a la realización de angiografía cerebral.
12. El comportamiento a largo plazo de la NMC en esta población es benigno.
13. Se requiere de estudios para determinar la prevalencia de NMC en pacientes neurológicos agudos en nuestra institución.

10) BIBLIOGRAFÍA

1. Yoshinori I, Takahisa Y, Toshiaki S, Ryoza O. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97:473-488
2. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1990; 175: 621-628.
3. Kanzaki T, Sakagami H. Late phase allergic reaction to a CT contrast médium (iotrolan). *J Dermatol* 1991; 18: 528-531
4. Spencer Cm, Goa Kl. Iodixanol. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and diagnostic use as an x-ray contrast medium. *Drugs* 1996; 52: 899-927
5. Sean M. Bagshaw, Finlay A. Mcalister, Braden J. Manns, William A. Ghali. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Arch Intern Med* 2006; 166:161-166
6. Bagshaw S, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BCM Med* 2004; 2:38
7. Meyrier A. Nephrotoxicity of iodine contrast media. *Ann Radiol* 1994; 37: 286-295
8. Hou Sh, Bushinsky Da, Wish Jb, Cohen Jj, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983 ; 63: 243-248
9. Taliercio Cp, Vlietstra Re, Fisher Ld, Burnett JC. Risk for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104: 510-504.

10. Rich Mw, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age and older. *Arch Intern Med* 1990; 150:1237-1242
11. Gussenhoven Mj, Ravensbergen J, Van Bockel Jh, Feuth Jd, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; A risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 81-86
12. Cigarroa Rg, Lange Ra, Williams Rh, Hillis LD: Dosing of contrast material to prevent nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649-652
13. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698-702
14. Drager Lf, Andrade L, Barros De Toledo Jf, Laurindo Fr, Machado Cesar, Seguro AC. Renal effects of N-Acetylcystein in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1803-1807
15. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R : Cyclic AMP reverses radiocontrast media induced apoptosis in LLC-PKI cells by activating A kinase/ PI-3 kinase. *Kidney Int* 2003; 64: 2052-2063
16. Zhang G, Gurtu V, Kain Sr, Yan G. Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V. *Biotechniques* 1997; 23: 525-531
17. Solomon R: The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney International* 2005; 68:2256-2263

18. Mueller C, Buerkle G, Buettner Hj, Petersen J, Perruchoud Ap, Eriksson. Prevention of contrast media- associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Inter Med 2002;162:329-336
19. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291: 2328-2334
20. Briguori C, Colombo A, Airoidi F. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: Impact of N-acetylcysteine. Kidney International 2005; 68:2250-2255
21. Briguori C, Colombo A. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity .European Heart Journal 2004; 25:206-211.
22. Morcos Sk, Thomsen Hs. European Society of Urogenital Radiology guidelines of administering contrast media. Abdom Imaging 2003; 28: 187-190.
23. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G, Abaterusso C, Yabarek T, Brunelleschi S, Rizzotti P, Lupo A, Vassanelli C. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. Am J Med. 2010 Aug;123(8):755-63.
24. Waybill MM, Waybill PN. Contrast Media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention. J Vasc Interv Radiol 2001;12:3-9.
25. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast associated renal dysfunction: Incidence and risk factors. AJR Am J Roentegenol 1991;157:49-58.
26. Serafin Z, Karolkiewicz M, Gruszka M, Stróżecki P, Lasek W, Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J, Beuth W. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial

administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Acta Radiol.* 2011 May 1;52(4):422-9. Epub 2011 Mar 9.

27. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Nov;29(10):1826-30. Epub 2008 Aug 21.

11) APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO **Fecha**
Expediente
Procedencia

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

C. DIRECTOR GENERAL DEL INNN

P R E S E N T E.

Autorizo a esta institución para que como parte de un protocolo de investigación se me tome una muestra adicional de sangre a los 3 días de realizado la angiografía cerebral para monitorizar la función de mis riñones y en caso de existir alguna anormalidad se registre este dato y se me envíe a las instituciones del sistema nacional de salud apropiadas para manejar y vigilar dicha alteración.

ATENTAMENTE

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE O RESPONSABLE LEGAL CON IDENTIFICACIÓN OFICIAL

TESTIGO POR EL PACIENTE

MEDICO QUE EXPLICA EL
CONSENTIMIENTO

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA

12) APÉDICE 2: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Registro:

Edad:

Sexo:

Enfermedades Concomitantes

Diabetes

Hipertensión

Falla Cardíaca

Falla Renal

Otro: _____

Medicamentos Concomitantes.

Hora de última dosis.

1

2

3

4

Peso

Talla

IMC

Hematocrito

TA Pre

TA Post

FC Pre

FC Post

Creatinina Pre

Creatinina 72h

Depuración Pre

Depuración 72h

Factor de riesgo	Puntaje
Presión sistólica <80 mm Hg por más de 1 hora. Soporte inotrópico	5
Uso de balón de contrapulsación	5
Falla cardíaca (NYHA III O IV), Historia de edema pulmonar o ambos.	5
Edad *75 años	4
Hematocrito <39% para hombres o <36% para mujeres	3
Diabetes	3
Volumen de medio de contraste	1 por cada 100 ml
Creatinina sérica mayor de 1.5 ó	2, 40 a <60 ml/min/1.73 m ²
Tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m ² SC	4, 20 a 39 ml/min/1.73 m ²
	6, <20 ml/min/1.73 m ²

Puntaje Paciente: _____

Indicación de la Angiografía. _____

Tiempo Angiográfico: _____

Volumen de Contraste Utilizado: _____cc