



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



**"EVALUACION DE ESCALAS DE RIESGO PARA NEFROPATIA POR  
MEDIO DE CONTRASTE"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA

**PRESENTA:**

**DR MARCOS TEODORO RODRIGUEZ AVALOS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA.MAGDALENA MADERO ROVALO

ASESOR DE TESIS:

DR ARMANDO VAZQUEZ RANGEL

MEXICO D.F

FEBRERO 2016.

AUTORIZACION DE TESIS:

---

Dr. Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza e Investigación  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dra. Magdalena Madero Rovalo  
Jefe del Departamento de Nefrología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dr. Armando Vázquez Rangel  
Tutor de Tesis  
Médico adscrito al servicio de Nefrología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## **INDICE.**

<b>Introducción. ....</b>	<b>.5</b>
<b>Justificación. ....</b>	<b>.11</b>
<b>Pregunta de investigación. ....</b>	<b>.11</b>
<b>Hipótesis alterna. ....</b>	<b>.11</b>
<b>Objetivo. ....</b>	<b>.11</b>
<b>Primario</b>	
<b>Secundario</b>	
<b>Material y métodos. ....</b>	<b>.12</b>
<b>Diseño</b>	
<b>Población del estudio</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	
<b>Criterios de exclusión</b>	
<b>Criterios de eliminación</b>	
<b>Descripción del estudio. ....</b>	<b>.13</b>
<b>Definición de variables. ....</b>	<b>.13</b>
<b>Análisis estadístico. ....</b>	<b>.14</b>
<b>Resultados. ....</b>	<b>.15</b>
<b>Discusión. ....</b>	<b>.21</b>
<b>Conclusiones. ....</b>	<b>.23</b>
<b>Bibliografía. ....</b>	<b>.24</b>

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lesión renal aguda. . . . .	6
Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de Nefropatía por medio de contraste. . . . .	6
Tabla 3. Variables evaluados por las diferentes escalas de riesgo. . . . .	10
Tabla 4. Características de las cohortes. . . . .	16
Tabla 5. Comparación de variables de pacientes con y sin Nefropatía por medio de contraste. .17	
Tabla 6. Calibración de las escalas de riesgo. . . . .	19
Figura 1. Diagrama de flujo de cohorte del estudio. . . . .	15
Figura 2. Áreas bajo la curva para predecir nefropatía por medio de contraste. . . . .	18
Figura 3. Incidencias observadas vs esperadas. . . . .	18
Figura 4. Incidencias observadas vs esperadas para las escalas calibradas. . . . .	20

## **INTRODUCCION;**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos con uso de medio de contraste han ido incrementando a lo largo del tiempo, y principalmente en las últimas dos décadas. Se estima que en el 2003 se utilizaron aproximadamente 80 millones de dosis de medio de contraste a nivel mundial.<sup>1-2</sup> De igual forma, es evidente que complicaciones derivadas de su uso, como la Nefropatía Inducida por Contraste (NIC), han incrementado a la par, considerando que un gran porcentaje de los pacientes corresponden al uso dentro de procedimientos cardiovasculares, cuyo padecimiento se encuentra como principal causa de mortalidad a nivel mundial y segunda causa en México.<sup>3</sup>

En general, la incidencia de Nefropatía Inducida por Contraste (NIC) es baja en la población general, en el rango de 0.6 a 2.3%, aunque algunos reportes sugieren cifras mayores. En una gran cohorte de 7586 pacientes de la clínica Mayo encontraron una incidencia del 3.3% en pacientes sometidos a coronariografía<sup>4</sup>, mientras que Packfetrat y cols mostraron una incidencia del 15.3% en 150 pacientes sometidos al mismo procedimiento<sup>5</sup>. Sin embargo como ya se comentó, ciertas patologías confieren una frecuencia mayor, como es el caso de padecimientos cardiovasculares<sup>6</sup>, donde la incidencia en los grupos de mayor riesgo con otras co-morbilidades puede alcanzar hasta 50%.

Dicha variabilidad en la incidencia de esta patología tiene además el condicionante del criterio empleado dentro de la definición clásica para NIC, ya sea tomando la elevación de creatinina en valor absoluto (0.5mg/dl) o como porcentaje de incremento en más del 25%. McCullough y colaboradores mostraron en un estudio en 755 pacientes que ingresaron a procedimiento de cateterismo una diferencia de 9.1% en la incidencia de NIC entre ambas definiciones, con 15.9% para elevación de 0.5mg/dl y 25% para elevación del 25% de la creatinina.<sup>7</sup>

### **DEFINICION:**

En la actualidad se sugiere emplear para el diagnóstico de NIC la definición empleada por las guías KDIGO (de las siglas en inglés Kidney Disease Improving Global Outcomes) para lesión renal aguda <sup>Tabla 1</sup>, a pesar de existir otra definición de las Guías Canadienses de Radiología y las Guías de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), y que corresponde a la más difundida en la literatura internacional hasta hace algunos años (incremento absoluto en la creatinina basal de 0.5mg/dl o de >25% a las 48 a 72hrs después de la exposición a medio de contraste).<sup>8-9</sup>

La definición de NIC incluye necesariamente tres componentes: un incremento absoluto o relativo de creatinina sérica comparado con su nivel basal, una relación temporal entre el incremento de creatinina y la exposición al medio de contraste, y la exclusión de explicaciones alternativas de

falla renal (ej. émbolos de colesterol). El incremento pico de la creatinina usualmente es del día 3 al 5 post exposición y retorna a su valor basal o cerca de su basal a la semana o a las 3 semanas.

Estadio	Criterio
1	Incremento de creatinina sérica 1.5 veces o $\geq 0.3$ mg/dl o volumen urinario $< 0.5$ ml/kg/hr por 6 horas
2	Incremento de creatinina sérica 2 veces o volumen urinario $< 0.5$ ml/kg/hr por 12 horas.
3	Incremento de creatinina sérica 3 veces o creatinina sérica $> 4$ mg/dl o volumen urinario $< 0.5$ ml/kg/hr por 24hrs o inicio de terapia de soporte renal: en $< 18$ años una disminución del filtrado glomerular a menor de $35$ ml/min/ $1.73$ m <sup>2</sup> .

Tabla 1. Criterios diagnósticos de lesión renal aguda de acuerdo a KDIGO.

## FACTORES DE RIESGO

En general los pacientes candidatos a procedimientos con uso de medio de contraste suelen contar con diversas co-morbilidades que les atribuyen un mayor riesgo para desarrollar NIC, entre los que se encuentran diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC) como patologías frecuentemente asociadas al contexto cardiovascular, además de la edad. Estos y otros factores pueden dividirse en 2 grupos, factores de riesgo “modificables” y “no modificables”.<sup>Tabla 2</sup>

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad	Volumen de medio de contraste
DM-2	Hipotensión
ERC	Anemia y pérdidas hemáticas
ICC agudizada	Deshidratación
Fracción de eyección baja	Diuréticos
IAM	IECAS
Trasplante renal	AINES
	Antibióticos nefrotóxicos

Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar NIC.

La ERC preexistente es sin duda el riesgo más importante para el desarrollo de NIC, con incidencias reportadas entre 14.8 y 55% en pacientes con filtrado glomerular (FG) <60ml/min. Incluso a pesar de medidas de prevención rutinarias como la hidratación y N acetil cisteína en este grupo de pacientes la incidencia continua siendo elevada como lo muestra el estudio de Chong y cols en el cual en una cohorte de 770 pacientes se observó una incidencia de 6.3%, 17.4% y 40.8% cuando el FG fue de 40-60, 20-40 y menos de 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>10</sup>

Otro de los principales factores de riesgo descritos es DM, cobrando importancia en nuestra población debido a la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, alcanzando más de 14 millones de diabéticos en México, y de 43-49% de nuestra población con síndrome metabólico. Pakfetrat y cols encontraron también que además de la DM como factor de riesgo para NIC, la coexistencia de hipercolesterolemia aumenta la incidencia de NIC<sup>5</sup>. En el estudio de Chong y cols sobre 3036 pacientes con FG mayor de 60 ml/min, reportaron que dentro de los pacientes diabéticos aquellos con requerimiento de insulina presentaban un mayor riesgo de NIC (18.9%) comparados con el uso de hipoglicemiantes orales<sup>11</sup>.

La edad, otro factor de riesgo constantemente reportado, sobre todo en aquellos de más de 65 años, fue recientemente explorada a través de un meta-análisis donde incluyeron 22 estudios con un total de 186,455 pacientes, de los cuales 67,831 fueron mayores de 65 años, con una incidencia de NIC de 13.2%, lo que correspondía a una razón de momios (OR) de 2.55 (95% IC 1.85-3.52, I<sup>2</sup>=0.0496).<sup>12</sup>

Otros factores de riesgo reportados en el estudio de Chong y cols fueron: género femenino (OR 2.0; 95% CI 1.5-2.7, P=0.001), anemia con hemoglobina menor de 11 (OR 1.5; 95% IC 1.01-2.2, P=0.044), y presión sistólica menor de 100mmHg (OR 1.5; 95% IC 1.01-2.2, p=0.004).<sup>11</sup>

Los factores relacionados al procedimiento, y en especial al medio de contraste incluyen el volumen empleado, la osmolaridad o viscosidad, y las exposiciones repetidas dentro de 72hrs. En cuanto al volumen de medio de contraste empleado, los estudios originales de Mehran y cols, así como Berbatov y cols, han destinado puntuación para este factor. Por otro lado, algunos otros índices relacionados al volumen, como la relación volumen de contraste / FG >2.39 según Young Liu y cols<sup>13</sup>, y >3.7 según Laskey y cols<sup>14</sup>, mostró un riesgo incrementado tanto para NIC como para mortalidad a un mes en procedimientos coronarios.

Otros factores que pueden incrementar el riesgo son las drogas nefrotóxicas como anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), aminoglucósidos, uso de diuréticos, y uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA), aunque estos últimos con un papel aún discutible.

En cuanto a estos últimos medicamentos, IECA y ARA, su uso o continuación antes y después del procedimiento ha mostrado resultados contradictorios. En el estudio de Min Youg y cols en 5299 pacientes, observaron que su uso incrementó el riesgo de NIC con un OR de 1.39 (95% IC 1.10 1.76, p=0.06).<sup>15</sup> Zia Umrudin y cols así mismo encontraron un OR de 2.86 (95% IC intervalos de 1.51 a 4.76) para incidencia de NIC con éstos fármacos.<sup>16</sup> Por otro lado, algunos autores han

sugerido que IECA/ARA podrían proteger ante la administración de medio de contraste, bajo la hipótesis de disminuir la liberación de endotelina-1 y especies reactivas de oxígeno, así como disminuir angiotensina II, como parte de las sustancias que ocasionan vasoconstricción y potencialmente hipoxia medular. En este sentido, Gupta y cols administraron captopril 25mg cada 8hrs por 3 días, iniciando un día antes de la administración de contraste, y encontraron una reducción de 79% de riesgo de desarrollar NIC contra un grupo control, incluso en pacientes con deterioro moderado de la función renal pre-existente<sup>17</sup>. Este hallazgo es apoyado por el estudio de Toprak y cols donde 7230 pacientes que fueron a intervención coronaria la administración de IECA en aquellos con FG <60 ml/min redujo en un 39% la incidencia de NIC.<sup>18</sup>

### **FISIOPATOLOGIA:**

La NIC es considerada una forma intrínseca de lesión renal aguda usualmente con diuresis conservada pero en severos casos puede llegar hasta necrosis tubular aguda (NTA) y progresar a ERC. Los mecanismos por los cuales se origina lesión renal aguda incluyen efectos directos citotóxicos, factores autócrinos y parácrinos que perturban la hemodinámica renal, cambios en la tubulodinámica, e hipoxia regional. La importancia de estos mecanismos puede diferir de acuerdo al estado o condición del paciente, tales como enfermedad renal previa y/o estado de hidratación<sup>19</sup>.

La hipoxia medular renal es pivote en la fisiopatología de NIC, la medula externa es especialmente vulnerable a la hipoxia: los requerimientos de oxígeno son altos debido a la reabsorción de sodio en el asa gruesa ascendente de Henle. El medio de contraste en la medula afecta el frágil balance entre el aporte y consumo de oxígeno principalmente por reducción en el aporte sanguíneo. Es así que a nivel cortical, o más precisamente a nivel preglomerular, existe una vasoconstricción siendo ésta una de las causas por las cuales existe disminución en el FG. Numerosos mediadores neurohumorales pueden contribuir a los cambios ocurridos en la microcirculación renal, la actividad intrarrenal de la sintasa de óxido nítrico, la concentración de óxido nítrico, la endotelina plasmática, prostaglandinas y vasopresina todos ellos participan en esta mediación neurohumoral. Factores mecánicos también juegan un papel en la fisiopatología, ya que el medio de contraste incrementa la viscosidad y pueden afectar el flujo en la microcirculación intrarrenal.<sup>20</sup>

La evidencia también muestra que existe toxicidad tubular directa por el agente o material de contraste, los estudios in vitro han demostrado tener efecto en las células proximales del túbulo. Ciertos agentes inducen una disminución de potasio, ATP y contenidos de nucleótidos de adenina, al mismo tiempo que existe una disminución en el índice de respiración tubular y un incremento en el contenido de calcio; estos cambios se exacerban y se agravan en presencia de la hipoxia ya mencionada.<sup>21,22</sup> Anderson y colaboradores demostraron que la muerte celular y liberación de enzimas por células tubulares son dependientes de la cantidad de medio de contraste. De esta forma, existe un círculo vicioso de hipoxia, liberación de radicales libres, y mayor hipoxia que se desencadena una vez teniendo exposición al medio de contraste.<sup>23</sup>

## **PRONÓSTICO.**

McCullough y cols mostraron en un estudio de 1826 pacientes que fueron sometidos a intervencionismo coronario que de los 264 pacientes (14.4%) que desarrollaron NIC sin requerir diálisis, la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor que pacientes que no desarrollaron esta patología (7.1 vs 1.1 %,  $P < 0.001$ ), con un OR de 6.56 (95% IC 3.34-12.92;  $P < 0.001$ )<sup>24</sup>. En el estudio retrospectivo de la clínica Mayo en 7586 pacientes, aquellos que presentaron NIC tuvieron mortalidad del 22% comparado con un 1.4% de los pacientes que no la presentaron ( $P < 0.001$ )<sup>1</sup>. Weisboard y cols en una cohorte de 27608 pacientes demostraron que el incremento ya sea porcentual o absoluto de creatinina (25% o 0.5mg/dl) se relaciona con mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad con un OR de 1.83 y 1.39 respectivamente.<sup>25</sup> En otro estudio realizado en 101 pacientes posquirúrgicos que fueron expuestos a medio de contraste, los pacientes con NIC tuvieron nuevamente mayor mortalidad (31.6 vs 11%,  $p = 0.05$ ) durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>26</sup>

En desenlaces a mediano o largo plazo, Jin Wi y cols en una cohorte de 1041 pacientes mostró que aquellos que desarrollaron NIC presentaron mayor mortalidad o diálisis a 2 años de seguimiento (24.4% vs 6.3%  $p < 0.001$ , HR 2.76 [95% IC 1.61 a 4.73]  $p < 0.001$ ). Más aún, clasificando a los pacientes en NIC transitoria o persistente, la muerte o diálisis a dos años fue de 17.9% y 34.1% respectivamente, y dicho incremento en riesgo inclusive en eventos transitorios se reprodujo para desenlaces como rehospitalizaciones o eventos cardiovasculares.<sup>27</sup> Cabe mencionar que en el estudio de Mauro Maioli y cols en 1490 pacientes sometidos a coronariografía con FG promedio de 45 ml/min, el 18.6% de los pacientes que presentaron NIC no tuvieron recuperación de la función renal tras el evento.<sup>28</sup>

## **PREVENCION:**

Las intervenciones de prevención hasta el momento se han limitado a medidas de hidratación ya sea oral o intravenosa, evidenciado en las recomendaciones que emiten las guías KDIGO<sup>8</sup>. Históricamente, diversos fármacos han sido puestos a prueba para prevención de NIC. En el pasado, intervenciones con efecto hemodinámico como fenoldopam, teofilina o calcio-antagonistas no mostraron efecto alguno. Más recientemente, estrategias enfocadas en estrés oxidativo como N-acetil cisteína, ácido ascórbico o estatinas han mostrado resultados inconsistentes, como lo muestra el meta-análisis publicado en el 2012<sup>29</sup>, aunque éstas últimas parecen tener un perfil bajo para efectos adversos y costos reducidos, lo que suele motivar su empleo aún sin evidencia contundente en pacientes de alto riesgo.

En cuanto a tratamientos invasivos preventivos con terapias extracorpóreas, la revisión sistemática publicada por la Dra. Dinna Cruz y cols no muestra reducción significativa de complicaciones con su uso, aunque queda por determinar si pacientes de muy alto riesgo con ERC estadio 4-5 podrían beneficiarse de hemofiltración continua pre-post cateterismo.<sup>30</sup>

## MODELOS DE PREDICCIÓN

El reconocimiento de los factores de riesgo para nefropatía por medio de contraste, constituye el primer paso en el proceso de prevención, permite incidir sobre factores modificables y podría plantear estrategias o intervenciones en subgrupos de pacientes con mayor riesgo.

Existen en la literatura diferentes escalas de riesgo para NIC, entre las más usadas destaca la publicada por Mehran y cols, en el cual usaron una base de datos de 8357 pacientes con intervencionismo coronario, y reportando 8 variables de relevancia para la predicción. La incidencia de NIC reportada es de 7.5, 14, 26.1, y 57.3% si la puntuación es <5 (bajo), 6-10 (moderado), 11 a 16 (alto) y >16 (muy alto) respectivamente.<sup>31</sup> Existen otras escalas como la del estudio GRACE<sup>32</sup>, la del autor Jong Li Chen<sup>33</sup> y el autor Abdel<sup>34</sup> las cuales han tenido buen desempeño en sus poblaciones originales. Tabla 3. Dichas escalas reiteran la importancia de variables como edad, DM, hipotensión y función renal basal, aunque no siempre coinciden en otras variables como antecedentes cardiovasculares, anemia o volumen de medio de contraste.

	Mehran		GRACE		Yong Li		Abdel	
	Definición	puntos	Definición	puntos	Definición	puntos	Definición	puntos
Edad	>75	4	<29 a >90	0-100	>70	4	..	
Genero	..	..	..	..	..	..	Femenino	2
Antecedente de IAM	..	..	si	12	si	5	..	..
Antecedente de ICC	si	5	si	24	..	..	..	..
DM-2	si	3	..	..	si	4	si.	2
Frecuencia cardiaca	..	..	<50 a >200	0 - 43	..	..	..	..
Presión Sistólica	..	..	<79.9 a >200	11 - 24	..	..	..	..
Hipotension	<80 mmHg	5	..	..	si	6	<80mHg	3
Descenso del ST	..	..	si	11	..	..	..	..
Elevación de enzimas	..	..	>0.2	15	..	..	..	..
Anemia	<12 g/dl	3	..	..	<12 g/dl	3	..	..
Volumen de MC		1 por cada 100	..	..	..	..	..	..
Niveles de Cr	>1.5	4	0.30 a >4	1 - 20	..	..	>1.3	7
TFG	60 a 20ml/min	2 - 6	60 a 20 ml/min	2 - 6	>60 ml/min	7	..	..
Sin PCI	..	..	..	14	..	..	..	..
HDL	..	..	..	..	> 1mmol/l	3	..	..
PCI de Urgencia	..	..	..	..	si	3	..	..
FE %	..	..	..	..	<45	4	..	..
IABP	si	5	..	..	..	..	..	..
Enfermedad multivascular	..	..	..	..	..	..	> 2 coronarias	2
Rango de puntaje		0-35		0 - 209		0-39		0-16

**Tabla 3. Variables evaluados por los puntajes de riesgo de Mehran, GRACE, Jong Li y Abdel** Abreviaturas: IAM: infarto agudo de miocardio, ST: segmento ST, MC: medio de contraste, Cr: creatinina, TFG: tasa de filtrado glomerular, PCI intervención percutáneo coronaria, HDL: colesterol de alta densidad, FE: fracción de expulsión, IABP: balón de contrapulsación intra-aórtico.

## **JUSTIFICACION**

Dada la alta morbi-mortalidad, y el limitado efecto benéfico de los tratamientos sobre los desenlaces de NIC, es necesario hacer énfasis en estrategias de prevención y/o intervención temprana, lo que a su vez obliga a anticipar el riesgo de presentar dicha entidad patológica.

El contar con un modelo de predicción aplicable en nuestra población ayudara a estimar el riesgo, apoyara en la toma de decisiones sobre medidas tempranas, permitirá seleccionar pacientes candidatos a ensayos clínicos y finalmente reduciría a través de todo lo anterior las tasas de complicaciones resultantes de la NIC. Todos estos argumentos convierten a un modelo de predicción en una herramienta indispensable en el ejercicio diario del medio en la valoración y seguimiento de pacientes sometidos a procedimientos con uso de medio de contraste.

En la actualidad no existen estudios que validen el empleo en población mexicana de las escalas de riesgo publicadas en población mexicana, partiendo de que la incidencia de NIC y el impacto de ciertas variables podrían diferir de lo publicado, lo que no haría aplicable la puntuación original de los estudios disponibles en la literatura internacional.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Las escalas de riesgo para NIC descritas en la literatura internacional predicen su incidencia en nuestra población?

## **HIPOTESIS ALTERNA:**

La incidencia de NIC en nuestra población es diferente a lo predicho por las escalas de riesgo publicadas en la literatura

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo primario:**

1.-Evaluar el desempeño de las escalas de riesgo para predecir NIC en nuestra población.

### **Objetivos secundarios;**

1. En caso de que ninguna de las escalas tuviesen un adecuado desempeño para discriminar a aquellos pacientes con riesgo de nefropatía por medio de contraste se planteara la calibración de las mismas escalas.

## **MATERIAL Y METODOS**

Diseño: Cohorte retrospectiva

Población del estudio: Pacientes adultos sometidos a procedimientos con uso de medio de contraste en la sala de hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, centro de referencia académico de tercer nivel en la Ciudad de México, en el periodo del 1ero de enero del 2011 al 31 diciembre 2011 del mismo año.

Criterios de selección.

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años sometidos a coronariografía ya sea diagnóstica o terapéutica

### Criterios de exclusión

- Pacientes con lesión renal aguda previa al procedimiento de cateterismo.
- Pacientes con sustitución renal crónica previa.
- Pacientes con procedimientos ambulatorios o de corta estancia

### Criterios de eliminación

- No contar con información requerida por las escalas
- Muerte o egreso dentro de las primeras 72 horas
- Falta de valores de creatinina en el seguimiento dentro de las 72hrs posterior al procedimiento.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes sometidos a procedimiento de cateterismo coronario en sala de hemodinamia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, institución pública de enseñanza especializada de tercer nivel no afiliada a seguridad social y que recibe pacientes referidos de cualquier parte del país, aunque primordialmente de la zona central. Los pacientes fueron elegibles de haberse realizado el procedimiento entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del 2011.

Las características basales tanto clínicas como de laboratorio fueron obtenidas del expediente clínico electrónico. Se corroboró la información en expediente en papel para las variables requeridas para las escalas pronósticas, tomando en cuenta las definiciones empleadas en los artículos originales durante la descripción de las variables independientes o predictores. Los datos correspondientes al procedimiento fueron obtenidos del registro prospectivo que se lleva a cabo en el servicio de hemodinamia, incluyendo cantidad y tipo de medio de contraste, magnitud y localización de las lesiones coronarias e intervención realizada, resultado de las intervenciones realizadas, entre otras.

El seguimiento de los pacientes fue por 72 horas para búsqueda intencionada de los criterios para NIC por registros de laboratorio, y hasta su egreso hospitalario para desenlaces como muerte o requerimiento de diálisis.

## **DEFINICION DE VARIABLES:**

### Nefropatía inducida por medio de contraste:

Para la evaluación del desempeño de las escalas, se empleó la definición de NIC original de cada estudio, correspondiendo a la elevación de creatinina en 25% o 0.5 mg/dl en 48 hrs (Mehran y GRACE) o dentro de los 5 días post-procedimiento (Li), o solo la elevación de 0.5 mg/dl en 48 horas (Abdel).

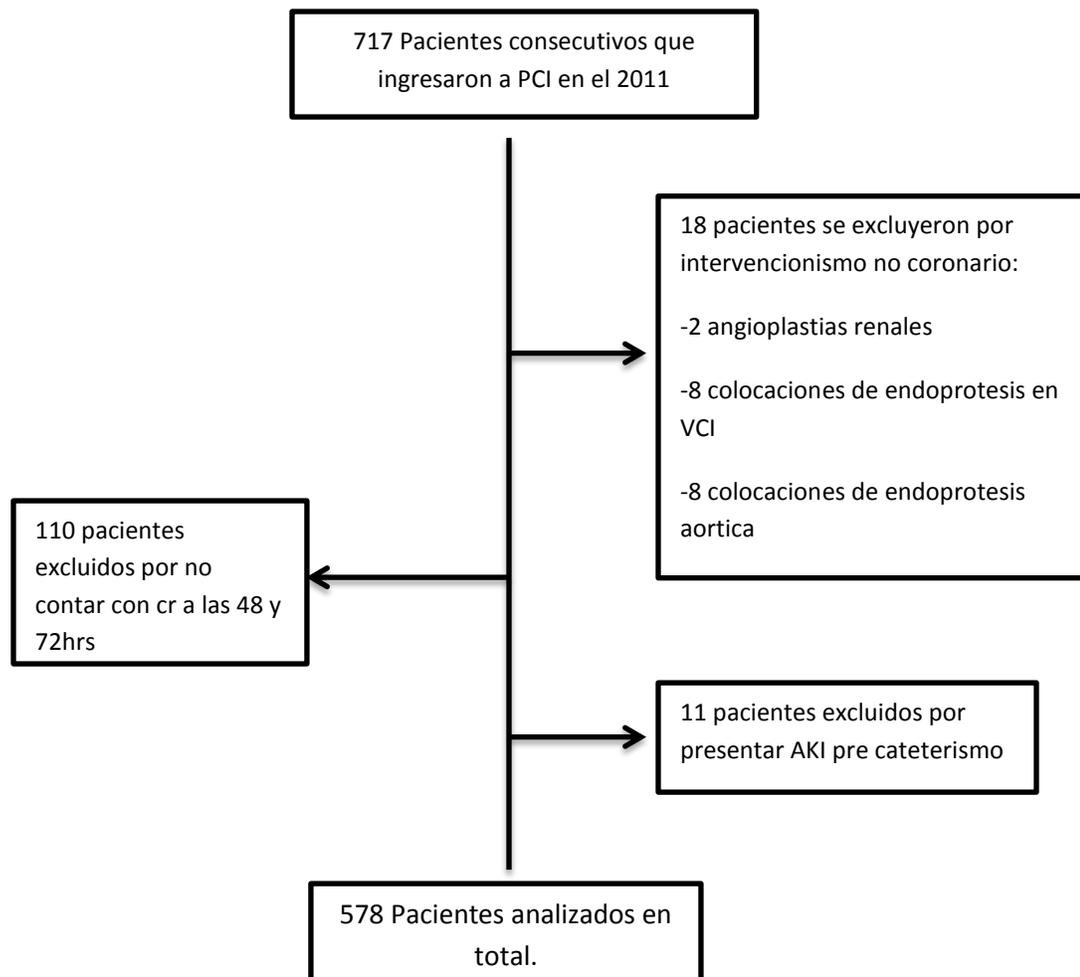
La creatinina sérica basal se consideró como: Medición mínima dentro de los 3 meses previos al procedimiento, o en su defecto la creatinina pre intervención.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

La descripción de las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediana con percentil 25-75 según su distribución, y las cualitativas mediante proporciones. Se aplicó prueba de normalidad por Shapiro Wilks y Kolmogorov Smirnov. El desempeño de las escalas fue a través de la elaboración de curvas ROC evaluando los puntajes de riesgo para NIC, equivalente al estadístico C. Se compararon por chi cuadrada las áreas bajo la curva entre las escalas. Posteriormente para probar su ajuste se compararon las incidencias predichas vs observadas por puntajes de riesgo por prueba de Hosmer-Lemeshow. Para la calibración de las escalas se llevó a cabo un modelo multivariado de regresión logística para obtención de nuevos coeficientes para las variables originales con método enter. Se empleó el paquete estadístico SPSS 16.

## RESULTADOS:

Se registraron un total de 717 pacientes que ingresaron de manera consecutiva a sala de hemodinamia en el periodo de enero del 2011 a diciembre del mismo año, se excluyeron 18 pacientes con procedimientos no coronarios, 110 pacientes por no contar con datos completos y 11 pacientes por haber presentado lesión renal aguda previa al procedimiento de coronariografía. Figura 1.



**Figura 1. Diagrama de flujo de cohorte del estudio**

En la tabla 4 se muestran las características generales de nuestra población, destacando una mayoría de pacientes de género masculino, con co-morbilidades como diabetes e hipertensión en 37.5 y 51.7%, en su mayoría (87.7%) con síndrome coronario agudo como motivo de coronariografía, y un tercio de ellas como procedimientos de urgencia. En total, 14.3% de los pacientes se presentaron con criterio de ERC por FG <60 ml/min con la creatinina basal.

Al comparar nuestra población con la reportada en los estudios originales de las escalas de predicción, se observa en la cohorte de Abdel y cols el mayor porcentaje de diabéticos e hipertensos a diferencia de las otras poblaciones, así mismo con mayor porcentaje de género femenino, insuficiencia cardiaca congestiva, choque cardiogénico, cateterismos de urgencia y menores niveles de hemoglobina. En la cohorte de Jong Li se observa el menor porcentaje de pacientes diabéticos con tan solo el 21.3%, y en la cohorte de Mehran el 53.4% tenían ya antecedente de cardiopatía isquémica.

	INCICH (N=578)	Mehran (N=5571)	GRACE (N=202)	JONG LI (N=1500)	ABDEL (N=247)
Femenino (%)	21.9	28.8	24.8	31.6	41.7
Edad	59.3 ± 12.5	63.8 ± 11.2	62.7 ± 11.9	63.57 ± 10.26	63.3 ± 10.2
DM-2 (%)	37.5	30.7	25.2	21.3	75.7
HTA (%)	51.7	62.1	46.5	62.1	79.4
PAS	124 ± 18.5	..	135.4 ± 26.5	..	..
PAD	76 ± 11.5	..	..	..	..
FEVI	50 (40-55)	..	..	58.27 ± 9.75	..
ICC (%)	14.7	6	4.5	..	42.1
Antecedente de IAM (%)	11.2	53.4	..	38	..
SICA (%)	87.7	35.7	..	..	36
Choque cardiogenico (%)	3.1	8.3	..	..	21.1
Cr pre CTT	0.9 (0.8-1.1)	1.12 ± 0.52	0.9 ± 0.2	..	..
Cateterismo de Urgencia (%)	33.7	..	..	19.1	43.7
CKD EPI	86.3 (70.1-99.2)	..	..	81.52 ± 23.5	..
Glucosa	113 (96-153)	..	..	..	..
BIAP (%)	2.6	7.1	..	3.6	..
BIAP + Shock (%)	4.5	3.5	..	..	..
Hemoglobina	13.9 ± 2.01	13.5 ± 1.6	14 ± 1.4	13.5 ± 1.9	11.5 ± 1.6
Colesterol	156 (129-186)	..	..	..	..
HDL	34 ± 8.06	..	..	..	..

**Tabla 4. Características de las cohortes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), Mehran, GRACE, Jong Li y Abdel.** Abreviaturas: DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión arterial, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, ICC; Insuficiencia cardiaca congestiva. SICA: síndrome isquémico coronario aguda. BIAP: Balón de contrapulsación intra-aórtico. HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

La NIC se presentó en 101 pacientes (17.5%) en nuestra cohorte, dentro de los cuales un 16.6% fue considerando la definición de incremento del 25% de creatinina y de un 8% tomando el

incremento absoluto de 0.5mg/dl de creatinina. En comparación, las incidencias reportadas de las escalas originales fueron 13.1% para Mehran, 6.4% para GRACE, 16.4% para Li y 5.52% para Abdel.

De los pacientes con ERC, el 31.8% desarrolló NIC sin importar la definición empleada. Finalmente, del total de nuestra población estudiada, 14 pacientes (2.4%) requirieron de sustitución renal.

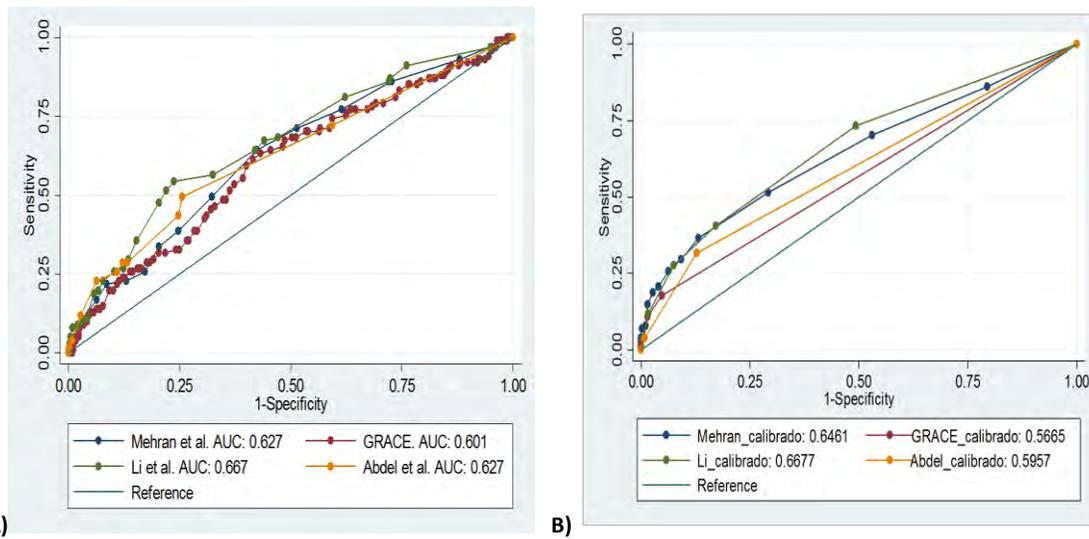
Comparando las características de la población con y sin NIC, la mayor edad, menor talla, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), mayor glucosa pre-procedimiento, y menor hemoglobina, fueron más frecuentes en la población que desarrolló NIC (Tabla 5).

	N=578	Sin NIC n=477	Con NIC n = 101	P<0.05
Edad	59.3 ±12.5	58.6 ± 12.1	62.5 ±12.1	0.003
PA sistólica	124 ±18.5	123.7 ±16.9	127.7 ±24.4	0.123
PA diastólica	76 ±11.5	75.9 ±10.9	78.06 ±13.7	0.158
TAM	92 ±12.9	91.9 ±12	94.6 ±16.5	0.122
FC	77 ±14.1	76.7 ±14.2	76.5 ±13.7	0.894
peso	75 (69.7-85)	75 (70-85)	75 (68-80)	0.267
talla	1.66 ±0.07	1.66 ±0.07	1.64 ±0.07	0.005
IMC	27.3 (25.1-29.7)	27.3(25-29)	27.2 (25-30)	0.75
FEVI	50 (40-55)	50( 43-55)	45 (35-55)	0.002
CKDEPI basal	86.3 (70.1-99.2)	86(72-98)	84.4 (57-102)	0.224
Cr min pre CTT	0.9 (0.8-1.1)	0.9( 0.8-1.07)	0.9 (0.7-1.2)	0.711
Glucosa pre procedimiento.	113 (96-153)	112 (95-146)	130 (101-169)	0.016
Hemoglobina	13.9 ±2.01	14.1 ±1.94	13 ±2.1	0.001
Colesterol	156 (129-186)	156(130-186)	153 (129-186)	0.872
Triglicéridos	134 (105-184)	134(105-183)	134 (98-190)	0.837
HDL	34 ±8.06	33.8 ±7.79	36 ±9.13	0.056
Bilis	0.78 (0.6-1.02)	0.78 (0.6-1.02)	0.78 (0.6-0.96)	0.521

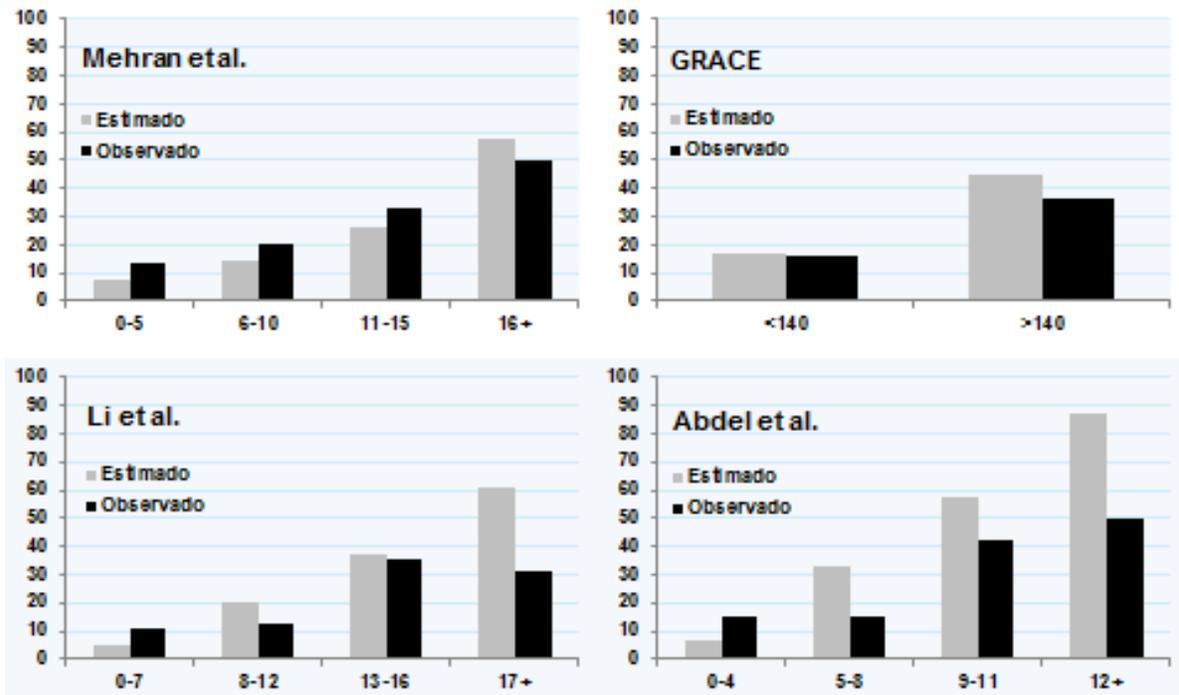
**Tabla 5.-Comparación de variables entre pacientes con y sin NIC.** Abreviaturas: PA: presión arterial, TAM: Tensión arterial media, FC: Frecuencia cardiaca, IMC; Índice de masa corporal, FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Cr: creatinina. CTT: Cateterismo.

### Desempeño y validación de escalas de riesgo para NIC.

En la evaluación mediante área bajo la curva (AUC), los 4 puntajes mostraron un desempeño sub óptimo para NIC. Con áreas bajo la curva de 0.62, 0.66, 0.60 y 0.62 para las clasificaciones de Mehran, Li, GRACE y Abdel respectivamente (figura 2A).



**Figura 2:** Áreas bajo la curva para predecir NIC por las escalas de Mehran, Li, GRACE y Abdel, A) antes y B) después de la calibración.



**Figura 3:** Incidencias observadas vs esperadas para nefropatía por medio de contraste para las clasificaciones de Mehran, GRACE, Li y Abdel.

El análisis de las incidencias observadas en nuestra población vs las reportadas en los estudios originales mostraron ser significativamente diferentes para los puntajes de Mehran (Hosmer-Lemeshow [H-L] 25.74,  $p < 0.001$ ), Jong Li (H-L 56.73,  $p < 0.001$ ) y Abdel (H-L 65.56,  $p < 0.001$ ), pero no para la escala de GRACE (H-L 1.29,  $p = 0.25$ ) planteada en dos categorías (Figura 3).

	Mehran		GRACE		Yong Li		Abdel	
	Original	Calibrado	Original	Calibrado	Original	Calibrado	Original	Calibrado
Edad	>75 = 4	NS	<29 a >90 = 0-100	>80 = 1	>70 = 4	NS	..	..
Genero	..	..	..	..	..	..	Femenino= 2	NS
Antecedente de IAM	..	..	12	NS	5	NS	..	..
Antecedente de ICC	5	NS	24	NS	..	..	..	..
DM-2	3	NS	..	..	4	NS	2	NS
Frecuencia cardiaca	..	..	<50 a >200 = 0-43	NS	..	..	..	..
Presión Sistólica	..	..	<79.9 a >200 = 11- 24	NS	..	..	..	..
Hipotension	<80 mmHg = 5	NS	..	..	6	1	<80 mmHg = 3	1
Descenso del ST	..	..	11	NS	..	..	..	..
Elevación Tc	..	..	>0.2= 15	NS	..	..	..	..
Anemia	<12 g/dl = 3	0.5	..	..	3	0.5	..	..
Volumen de MC	1 por cada 100	0.25 por cada 100	..	..	..	..	..	..
Niveles de Cr (mg/dl)	>1.5 = 5	>1.5 = 0.75	0.30 a >4 = 1- 20	>2 = 2	..	..	>1.3 = 7	1
TFG (ml/min)	60 a 40 = 2 40 a 20 = 4 <20 = 6	60 a 40 = 0.75 <40 = 1.5	..	..	>60 = 7	1	..	..
Sin PCI	..	..	14	NS	..	..	..	..
HDL	..	..	..	..	< 40 = 3	NS	..	..
PCI de Urgencia	..	..	..	..	3	0.5	..	..
FE %	..	..	..	..	<45 = 4	NS	..	..
IABP	5	1.5	..	..	..	..	..	..
Enfermedad multivascular	..	..	..	..	..	..	> 2 = 2	NS
Rango de puntaje	0-35		0-209		0-39		0-16	

**Tabla 6.- Calibración de los puntajes de Mehran, GRACE, Li y Abdel para nefropatía por medio de contraste.** Abreviaturas: IAM: Infarto agudo al miocardio, ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva, Tc: Troponina, MC: Medio de contraste, Cr: Creatinina, TFG: Tasa de filtrado glomerular, FE: Fracción de eyección.

La tabla 6 muestra la calibración de las escalas en base a las variables originales aplicadas individualmente en nuestra población, destacando la nula contribución de variables como género, antecedentes de insuficiencia cardiaca o infarto al miocardio o diabetes, cambios electrocardiográficos o en troponinas, FEVI, niveles de HDL o enfermedad multivascular.

Una vez calibrados los puntajes, el análisis de las incidencias observadas vs esperadas para las escalas de Mehran (H-L 8.282,  $p = 0.406$ ), GRACE (H-L=0.020,  $p = 0.990$ ), Li (H-L=0.609,  $p = 0.894$ ) y

Abdel (H-L=0.014,  $p=0.993$ ) mostraron todos un adecuado ajuste (Figura 4), aunque el AUC no mostró una mejoría en su desempeño para predecir NIC en nuestra población aún después de calibrarse, con resultados de 0.64, 0.56, 0.66 y 0.59, para Mehran, GRACE, Li y Abdel respectivamente (Figura 2B), lo que tradujo no mejoría en el estadístico C.

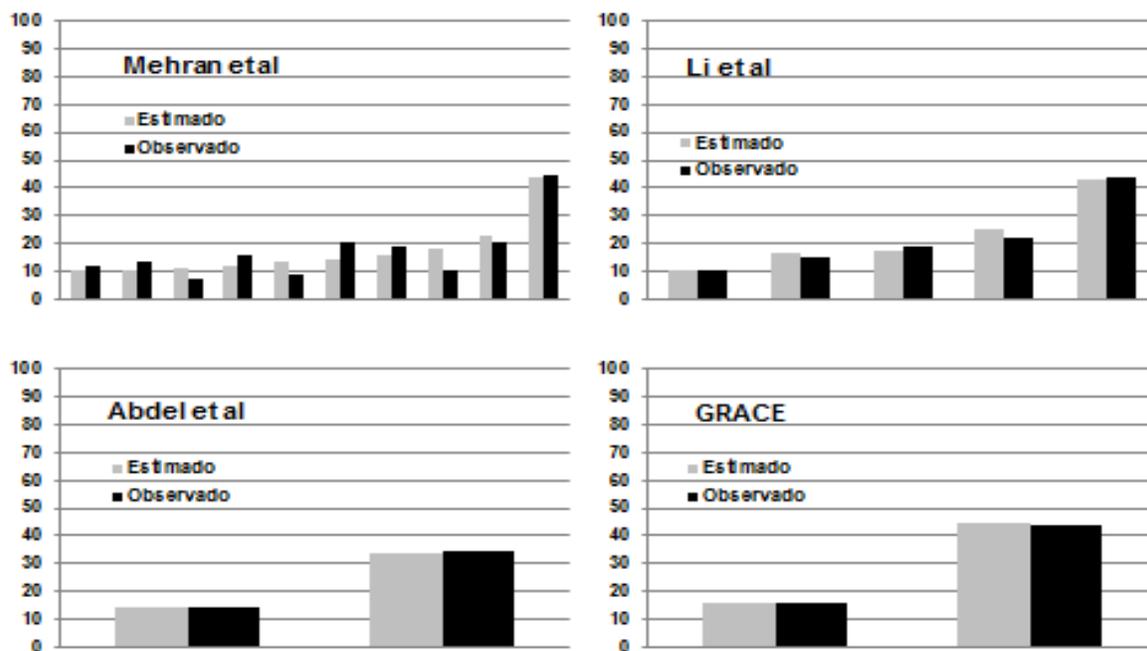


Figura 4 .Incidencias observadas vs esperadas para los puntajes calibrados de Mehran, Li, Abdel y GRACE para desarrollo de nefropatía por medio de contraste

Finalmente, cabe mencionar que en el modelo de regresión logística para la calibración, los resultados de los coeficientes de determinación de los modelos fueron de  $R^2=0.104$  para Mehran,  $R^2=0.106$  para Li,  $R^2=0.056$  para Abdel, y  $R^2=0.062$  para GRACE.

## Discusión:

En el presente estudio evaluamos la capacidad de 4 diferentes escalas (Mehran, GRACE, Li y Abdel) para predecir la incidencia de NIC en una cohorte de pacientes sometidos a cateterismo coronario en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en la Ciudad de México. Los hallazgos encontrados muestran que los puntajes originales no se ajustan a lo observado en nuestra población, a excepción de la escala GRACE, y por ello limita su aplicación cotidiana con fines de estratificación de riesgo.

En la literatura existen ejemplos de validaciones externas de las escalas de predicción. En el artículo de Abellas-Sequeiros y cols, donde precisamente el objetivo principal fue validar esta escala en 1520 pacientes españoles con SICA que fueron sometidos a coronariografía, se observó una excelente calibración, además de un AUC >0.80 mostrando una discriminación buena<sup>35</sup>. No obstante, el racional de la validación externa, en este caso en nuestra población, conlleva la idea de que existen diferencias entre las poblaciones que podrían no permitir el adecuado desempeño de las escalas. En nuestro estudio resultó evidente que varias características denotaban diferencias sustanciales: Aunque algunos otros estudios son similares en género, claramente se puede discutir sobre una sub-representación de las mujeres en nuestra cohorte, por lo que un sub-análisis en esa población sería meritorio; Nuestro bajo porcentaje (<5%) de pacientes con choque cardiogénico y/o uso de BIAP podría hacer pensar en una población de menor riesgo, no obstante habrá que recordar que dado que la entidad de NIC presupone que otras posibles causas de disfunción renal son menos probables, en el caso de estado de choque no es posible atribuir tan claramente el deterioro renal a un solo factor etiológico, por lo que este bajo porcentaje podría verse como un sesgo menor; quizá la diferencia más sustancial radica en que en nuestra cohorte el 87.7% corresponde a SICA, lo que claramente pone a nuestros pacientes en un contexto inflamatorio agudo diferente a pacientes de otras cohortes con apenas alrededor del 35% de SICA.

Al ser evaluados con AUC, son evidentes diferencias en las escalas originales, donde Abdel reporta un estadístico C de 0.61, Mehran de 0.67, mientras que Li obtuvo 0.82, teniendo 5, 8 y 9 variables incluidas respectivamente. En nuestra población las AUCs oscilaron entre 0.60-0.67, habiendo quedado solo 2-4 variables en las escalas calibradas (Tabla 6), lo que habla de su desempeño no despreciable con solo pocos predictores, y advierte la posibilidad de que ante porcentajes de apenas 5-10% del evento explicados por el modelo (R<sup>2</sup>), otras variables no contempladas como parte de las escalas pudiesen ser importantes en nuestra población.

Diferencias que vale la pena recalcar, y no evidentes en el análisis, son por ejemplo étnicas y genéticas entre las poblaciones, consideraciones geográficas, y variables antropométricas. En la conformación física, la talla fue una variable significativa en nuestra población para NIC en el análisis bi-variado, destacando un promedio de 1.64 metros para aquellos que la desarrollaron; esta apreciación puede implicar diferencias en la masa magra y en tasas de generación de creatinina por kilogramo, mayor distancia entre el filtrado glomerular basal ajustado a superficie corporal vs el real, y una mayor relación de exposición a medio de contraste por metro cuadrado inclusive ante las mismas cantidades absolutas; más aún, las diferencias en superficie corporal

podrían equilibrarse para poblaciones de estatura menor solo a base de mayor índice de sobrepeso u obesidad, rubro en el cual México ocupa el segundo lugar a nivel mundial. En el factor geográfico habrá que considerar que parte de los mecanismos implicados en la nefrotoxicidad incluyen hipoxia medular; si bien los niveles de hemoglobina reportados en estas poblaciones incluyendo la nuestra parecen semejantes (entre 13.5-14.0 g/dl, con excepción de Abdel y cols), es claro que a 2,250 metros sobre el nivel del mar en la Ciudad de México estos valores no pueden ser considerados óptimos y mucho menos considerados equivalentes a las otras cohortes, y notablemente anemia fue una de las variables que tras la calibración permaneció significativa en nuestra cohorte reafirmando su importancia.

Además de anemia, otros factores que permanecieron significativos tras la calibración fueron volumen de medio de contraste, función renal basal e hipotensión, aunque este último no en todas las escalas. En cuanto al uso de medio de contraste, los 5 centros emplearon contraste hiposmolar no iónico, aunque comparando la cantidad empleada con lo reportado por Mehran y cols, en nuestro centro se emplea una menor cantidad (160 vs 260 ml) pero con una incidencia mayor de NIC (17.5 vs 13.1%), lo que es un ejemplo de un perfil de riesgo diferente con posibles interacciones entre variables. En cuanto a función renal basal, ésta ha sido reportada como el principal factor de riesgo para NIC, si bien cabe considerar que la medición basal es imperfecta no solo por la aplicación de fórmulas para estimar filtrado glomerular a través de poblaciones distintas, sino también porque en ausencia de un valor conocido de creatinina, el valor de ingreso o pre-cateterismo son considerados como basales, llevando a modificar las incidencias si el valor tomado estuviese en realidad ya alterado por el contexto clínico; esto puede ser particularmente importante si como en nuestro caso la enorme mayoría eran pacientes cursando con SICA.

En este sentido con respecto a la incidencia relativa al valor de creatinina basal, es posible que la definición de incremento de 0.5mg/dl sea más específica que el incremento de 25% de la creatinina basal, como lo menciona Budano y cols al observar que 39% de los pacientes que tenían incremento del 25% no tuvieron repercusión en otros desenlaces post-procedimiento incluyendo la evolución de la función renal<sup>36</sup>. Así mismo derivaciones del estudio GRACE han mostrado la relación que tiene el incremento de 0.5mg/dl de creatinina como factor independiente de riesgo de complicaciones cardiovasculares en comparación con incremento de 25% de creatinina basal<sup>37</sup>. En nuestra población, bajo ambos criterios la incidencia de NIC fue muy similar a la reportada por Li (17.5 y 16.4% respectivamente), y al tomar solamente la definición de incremento de 0.5 mg/dl se observa una incidencia ligeramente por arriba de lo reportado por Abdel quien empleó este mismo criterio (8 vs 5.5%).

El comparativo de incidencia con la escala GRACE mostró la mayor discordancia (17.5 vs 6.4%). Si bien dicha escala resultó con adecuado ajuste antes de la calibración, la existencia de solo dos categorías disminuye la posibilidad de encontrar diferencias entre grupos. Además, posterior a la calibración fue evidente que en realidad dentro de esa escala solo la edad y el valor de creatinina contribuían a la predicción de NIC en nuestra población, con lo que nuevamente no permite su aplicación cotidiana en nuestro centro. Es importante recalcar que posterior a la calibración y tratándose de nuevas versiones de los modelos de predicción en tu propia población, casi

garantiza obtener un ajuste adecuado internamente, por lo que haber obtenido un resultado satisfactorio en el comparativo de predicho vs observado después de la calibración en nuestra población refuerza la validez interna pero no resulta en realidad esperado.

Existen otras variables que pudieron haber influir en los resultados del presente estudio: además de la confiabilidad de la creatinina en pacientes agudos como marcador real de función basal ya mencionado, el carácter retrospectivo del estudio no permitió la estandarización de las mediciones de creatinina, por lo que algunos pacientes sin dicha información fueron eliminados, sugiriendo un sesgo hacia entrar al estudio pacientes de mayor riesgo o tras procedimientos de mayor intervención, lo que motivaba a tomar controles de laboratorio y no así a pacientes de menor riesgo o sin complicaciones que pudieron haber prescindido de ellos y no entrar por ello al estudio. Bajo el mismo diseño, y a diferencia de las escalas donde todos los pacientes recibieron medidas de nefroprotección consistentes en hidratación y N acetil cisteína, ésta última excepto para GRACE, en nuestra cohorte dichas medidas no fueron garantizadas, en parte por la urgencia de ciertos procedimientos ante la gran tasa de SICA, o en ocasiones con hidrataciones parciales debido a temor de deterioro cardiopulmonar ante el estado basal del paciente. En nuestro instituto, dedicado a la atención de pacientes de bajos recursos económicos, los procedimientos de colocación de stent a menos de ser considerados como urgencia, podrían ser llevados a cabo en un segundo tiempo de cateterismo; esta situación prevé un mayor riesgo de NIC por doble exposición y por ello estas exposiciones duplicadas fueron excluidas del análisis, lo que pudo haber reducido pacientes con intervencionismo con stents.

Dados los resultados, y al no poder garantizar el desempeño de una sola escala, es requerida la creación de un nuevo modelo con diferentes variables, aunque considerando las que actualmente influyen dentro de cada escala (edad, función renal, hipotensión, choque o BIAP, volumen de medio de contraste, anemia), reformulando algunas otras planteadas (nivel de glucosa o requerimiento previo de insulina en lugar de diabetes), y adicionando otras variables no contempladas de potencial importancia (antropometría, marcadores de inflamación como HDL, etc). El empleo de un modelo o algoritmo válido en nuestra población permitiría administrar recursos humanos y materiales, y plantear estrategias dirigidas o personalizadas a fin de generar mayor conocimiento y reducir complicaciones asociadas a NIC a corto y mediano plazo.

### **Conclusiones:**

La predicción reportada por las escalas descritas por Mehran, GRACE, Li y Abdel no se ajusta a las incidencias observadas de NIC en nuestra población. El peso de las variables individuales varía en forma importante, y la creación de un nuevo modelo o algoritmo con validez interna es indispensable para la práctica cotidiana.

## **Bibliografia:**

1. - R Mehran, E Nikolski Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk *Kidney Int Suppl.* 2006 Apr ;( 100):S3-7
2. - RW Katzberg and C Haller Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18; 98(6A):1K.
3. - Consejo Nacional para la prevención de accidentes 2013. CONAPRA
- 4.- Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*2002; 105: 2259–2264.}
- 5.-Maryam Pakfetrat, Mohamad Hosein Nikoo Leila et al Comparison of risk factors for contrast induced acute kidney injury between patients with and without diabetes. *Hemodialysis International* 2010; 14:387–392.
6. - Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–610.
7. - McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 5): S3–S9.
- 8.-European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephron Dial Transplant* (2012) 27: 4263-4272.
9. – European Society of urogenital radiology. ESUR Guidelines on contrast media. Version 8.1 2012.
- 10.- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al . Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320:143-9.
- 11.- Eric Chong, Kian Keong Poh, Shen Liang, Huay Cheem Tan, Risk Factors and Clinical Outcomes for Contrast-induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Normal Serum Creatinine. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39: 374-80
- 12.- Ryan Finigan, Jacqueline Pham, Rosemarie Mendoza, Michael Lekawa Matthew Dolich, Risk for Contrast-Induced Nephropathy in Elderly Trauma Patients. *The American Surgeon* October 2012; 78: 1114-1118.
- 13.- Peng-Cheng He, Jian-Fang Luo, Ji-Yan Chen. The contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol* (2012) 44:221–229

- 14.- Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584–590.
- 15.- Min Young Rim, Han Ro, Woong Chol Kang, Ae Jin Kim, Hyeonsu Park, Jae Hyun Chang, Hyun Hee Wookyung Chung, and Ji Yong Jung. The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Propensity-Matched Study. *Am J Kidney Dis.* 60(4):576-582.
- 16.- Zia Umrudin, Kyaw Moe, Keith Superdock ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy *Società Italiana di Nefrologia* - ISSN 1121-8428.
- 17.- Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study *Indian Heart J.* 1999 Sep-Oct; 51(5):521-6
- 18.- Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:331–335
- 19.- Erdmann Seeliger, Mauricio Sendeski, Charanjit S. Rihal, Pontus B.:Persson. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *European Heart Journal* (2012) 33, 2007–2015
- 20.- Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98: 14K–20K
- 21.- Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V et al. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280:F61–F70.
- 22.- Hizoh I, Strater J, Schick CS et al. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 911–918.
- 23.- PB Persson, M Tepel: Contrast medium-induced nephropathy. The pathophysiology. *Kidney International* (2006) 69, S8–S10.
- 24.- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O’Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368–375.
- 25.- Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2871–7.

- 26.- Xavier Valette , Jean-Jacques Parienti , Benoit Plaud , Philippe Lehoux , Désiré Samba , Jean-Luc Hanouz. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: A prospective cohort stud.
- 27.- Jin Wi, Young-Guk Ko, Jung-Sun Kim, Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011 97: 1753-1757
- 28.- Mauro Maioli, Anna Toso, Mario Leoncini, Michela Gallopin, Nicola Musilli, Francesco Bellandi: Persistent Renal Damage After Contrast-Induced Acute. Kidney Injury. Incidence, Evolution, Risk Factors , and Prognosis American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:3099-3107.
- 29.- Yao-Min Hung, Shoa-Lin Lin, Shih-Yuan Hung, Wei-Chun Huang, Paul Yung-Pou Wang: Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography. *World J Cardiol* 2012 May 26; 4(5): 157-172.
- 30.- Dinna N. Cruz, MPH, Ching Yan Goh, Giancarlo Marenzi, Valentina Corradi, Claudio Ronco, Mark A. Perazella. Renal Replacement Therapies for Prevention of Radiocontrast-induced Nephropathy: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine* (2012) 125, 66-78.
- 31.- Roxana Mehran, Eve D. Aymong, Eugenia Nikolsky, Zoran Lasic, Ioannis Iakovou, Martin Fahy, Gary S. Mintz, Alexandra J. Lansky, Jeffrey W. Moses, Gregg W. Stone, Martin B. Leon, George Dangas. A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Vol. 44, No. 7, 2004:1393–9*.
- 32.- Sergio Raposeiras-Roubín, Pablo Aguiar-Souto, Cristina Barreiro-Pardal, Diego López Otero, Juliana Elices Teja Raymundo Ocaranza Sanchez, Belen Cid Álvarez, Ramiro Trillo Nouche, María Victoria Reino Maceiras, Emad Abu-Assi, José María García-Acuña and José Ramón González-Juanatey GRACE Risk Score Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome and Normal Renal Function. *Angiology* 2013 64: 31
33. – Yong-Li Chen, Nai-Kuan Fu, Jing Xu, Shi-Cheng Yang, Shanshan Li, Yuan-Yuan Liu, MD, and Hong-Liang Cong. A Simple Pre procedural Score for Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 00:00–00 (2013)
- 34.- Amal Abdel Ghani, Khalid Y. Tohamy Risk Score for Contrast Induced Nephropathy following Percutaneous Coronary Intervention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(2):240-245.
- 35.- R.A. Abella´s-Sequeiros , S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi , V. González-Salvado , D. Iglesias-Alvarez , A. Redondo-Die´guez , R. González-Ferreiro , R. Ocaranza-Sánchez , C. Peña-Gil P, J.M. García-Acuña, J.R. Gonzalez-Juanatey . Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *Journal of Cardiology* xxx (2015) xxx–xxx

36.- Carlo Budano, Mario Levis, , Maurizio D'Amico, Tullio Usmiani, Antonella Pierluigi Sbarra, Manuel Burdese, Gian Paolo Segoloni, Antonio Colombo, and Sebastiano Marra . Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am Heart J* 2011;161:963-71.

37.-Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Acute nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease: importance of periprocedural hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2004.