



Universidad Nacional Autónoma de México

Secretaría de salud

Hospital Juárez de México

División de investigación

**“Nefropatía Inducida por medio de contraste en pacientes post-coronariografía en la UCIC del HJM”
Protocolo: HJM-810/03.02.11**

**Tesis para obtener el diploma de
especialización en Medicina Interna**

Presenta

Juan Girón Mino

**Profesor Titular
Dr. José Manuel Conde Mercado**

2011





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 Autónoma de México

Secretaría de salud

Hospital Juárez de México

División de investigación

**“Nefropatía Inducida por medio de contraste en pacientes post-coronariografía en la UCIC del HJM”
Protocolo: HJM-810/03.02.11**

**Tesis para obtener el diploma de
especialización en Medicina Interna**

Presenta

Juan Girón Mino

**Profesor Titular
Dr. José Manuel Conde Mercado**

2011



Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la división de enseñanza

Dr. Carlos Viveros Contreras
Titular de enseñanza
Jefe de posgrado

Dr. José Manuel Conde Mercado
Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna

Dr. Santiago Okón Martínez †
Dr. José Manuel Conde Mercado
Asesor de Tesis

Dr. Santiago Okón Martínez

In memoriam

Agradecimientos:

Doy las gracias a mi esposa e hijos por su apoyo en mi carrera. A mis maestros que me han enseñado lo importante de mi profesión y a mis padres que me dieron vida.

Índice:

Agradecimientos	6
Resumen	8
Introducción	9
Incidencia y factores de riesgo	10
Medios de contraste	12
Fisiopatología del medio de contraste	13
Manifestaciones clínicas y pronóstico	15
Prevención de la nefropatía por medio de contraste	16
Tratamiento	19
Objetivos	20
Métodos	21
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	29
Bibliografía	30

Nefropatía Inducida por medio de contraste en pacientes post-coronariografía en la UCIC del HJM.

Resumen:

Introducción: El medio de contraste (MC) utilizado para el diagnóstico de varias enfermedades puede causar Nefropatía inducida por contraste (NIC). La fisiopatología de la NIC no esta del todo precisa y existen varios factores que favorecen su aparición tales como el daño renal y la diabetes mellitus.

Objetivo: el objetivo del presente estudio fue conocer la incidencia de la NIC después de la coronariografía y evaluar la reducción de la función renal (filtración glomerular) en la NIC, así como establecer la rapidez de recuperación de la filtración glomerular y determinar si el valor bajo de la filtración glomerular puede ser un riesgo para desarrollar NIC.

Método: se estudiaron 62 pacientes adultos, 52 hombres y 10 mujeres con edad de 54.2 ± 10.6 años. Se administro por vía intravenosa MC iónico (amidotrizoato) a 59 pacientes en cantidad de 172 ± 60 ml. y a 3 pacientes MC no iónico (iohexol) en cantidad de 223 ± 64 ml. y además se midió la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Se determinaron la urea y creatinina sérica diariamente en los 7 días siguientes a la administración del MC y se calculo la FGe con la formula MDRD basal, a las 24 horas, 48 horas y 7 días después de la administración del MC. Se estableció el diagnóstico de NIC cuando hubo aumento de la creatinina sérica (CrS) ≥ 0.5 mgs/dl o $> 25\%$. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, un grupo con NIC de 8 pacientes y el otro grupo de 54 pacientes sin NIC.

Resultados: Del grupo de 8 pacientes con NIC fueron 2 mujeres y 6 hombres de 56.6 ± 6.9 años de edad. En el grupo sin NIC fueron 46 hombres y 8 mujeres de 53.8 ± 11 años de edad. En el grupo con NIC el valor de creatinina sérica basal fue de 1.6 ± 0.6 mgs/dl., y se elevo a 2.45 ± 0.7 mgs/dl a las 24 horas, a 2.38 ± 0.9 mgs/dl a las 48 horas y regreso a un valor similar al basal de 1.7 ± 0.7 mgs/dl a los 7 días. En el grupo sin NIC el valor de creatinina sérica basal fue mas bajo (1.31 ± 0.44 mgs/dl) que en el grupo con NIC (1.6 ± 0.6 mgs/dl) y se mantuvo en valores similares durante todo el estudio. La FEVI tuvo valores bajos, alrededor de 40% y fue similar en ambos grupos. En el grupo con NIC los valores de FGe disminuyeron de 51.9 ± 12 ml/min/1.73m² basal a 35.0 ± 12 ml/min/1.73m² a las 24 horas, a 37.7 ± 16.7 ml/min/1.73m² a las 48 horas y regresaron a cifras similares al basal de 50.2 ± 23 ml/min/1.73m² a los 7 días. En el grupo sin NIC el valor basal de FGe fue mas alto (64.7 ± 15.5 ml/min/1.73m²) que el grupo con NIC. (51.9 ± 12 ml/min/1.73 m²), $p < 0.05$.

Conclusión: la incidencia de NIC después de la coronariografía fue de 12.9%. En los pacientes que desarrollaron NIC el valor de FGe antes de la administración del MC fue < 60 ml/min./1.73m² en todos los pacientes a excepción de uno y la reducción de la FGe después del MC fue ligera a moderada, alrededor de 30% a las 24 horas y 48 horas con recuperación a los 7 días.

Palabras clave: Nefropatía inducida por contraste, filtración glomerular estimada, medio de contraste.

INTRODUCCION:

La nefropatía por medio de contraste (NMC), es un trastorno caracterizado por deterioro en la función renal, de tipo transitorio y reversible, que se define por un aumento absoluto (≥ 0.5 mg/dl.) o relativo ($\geq 25\%$) de la creatinina sérica basal, después de 24 a 48 hrs de exposición al medio de contraste; en ausencia de otra causa de insuficiencia renal aguda y que mejora en un tiempo habitual de 7 a 10 días (1). La administración de medio de contraste es la tercera causa de falla renal aguda intrahospitalaria en pacientes ingresados por etiología no renal, que se observa hasta un 11% de los pacientes. Esta nefropatía se desarrolla después de la aplicación de soluciones contrastadas en estudios como coronariografía, angioplastia y tomografía computada contrastada (2). La nefropatía inducida por contraste no es un trastorno benigno, puede requerir de la necesidad de diálisis en menos del 1% de los casos; en muchos episodios la NMC es la agresión final para los pacientes con función renal reducida y se ha encontrado asociada a eventos cardiovasculares mayores, hospitalizaciones prolongadas y muerte temprana en pacientes con comorbilidades preexistentes (3) (4). La fisiopatología de la nefropatía por medio de contraste es compleja, pero se ha descrito principalmente, el daño por hipoxia medular, secundario a una disminución en la perfusión renal por efecto directo del medio de contraste sobre el riñón y los efectos tóxicos sobre las células tubulares (5)(6).

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de la nefropatía inducida por medio de contraste reportada en la literatura es muy variada de acuerdo al grupo de referencia. Sun MK., et al., menciona que el desarrollo de NMC oscila entre el 0% al 12.1%, y que su frecuencia se incrementa en relación inversa a la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) y la presencia de diabetes (7). En México la incidencia es muy similar a la reportada en la literatura internacional, en un primer estudio se tiene una incidencia de 7.3%, es importante mencionar, que mediante la realización de depuración de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault se obtuvo un valor basal de 64.4 ml/min en el grupo que desarrollo nefropatía por contraste y una fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FEVI) menor a 50% (8). Otro estudio mexicano reporta una incidencia de NMC de 12.9%, con una FGe <60 ml/min., sin relación con la FEVI (9). En ambos estudios predominó el sexo masculino y un valor de creatinina sérica basal mayor a 1.5 mg/dl.

Tabla 1

Factores de riesgo de NMC.

- Insuficiencia renal crónica (estadio III o mayor, FGe <60ml/min/1.73m²).
- Diabetes tipo 1 o tipo 2.
- Pérdida de volumen.
- Uso de fármacos nefrotóxicos (AINES, aminoglucósidos, ciclosporina)
- Inestabilidad hemodinámica
- Osmolaridad del medio de contraste
- Otras comorbilidades
 - Anemia
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Hipoalbuminemia

En la tabla 1 se resumen los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de NMC. El deterioro en la función renal con tasa de filtración glomerular <60ml/min/1.73m², es reconocido como el principal factor de riesgo independiente favorecedor de NMC (4) (5) (10) (11). La administración de medio de contraste provoca reducción de la tasa de filtración glomerular de manera proporcional a la osmolaridad del agente utilizado y secundariamente vasoconstricción renal (12). La incidencia de NMC se incrementa exponencialmente en los pacientes con varios factores de riesgo; Mehran R y colaboradores, desarrollaron en un grupo de 8,357 pacientes una escala de riesgo para predecir el desarrollo de NMC; evaluaron y calificaron con 5 puntos la hipotensión (<80 mmHg sistólica de por lo menos 1 hora, con uso de inotrópicos), uso de balón intra-aortico -24hrs peri-procedimiento- y falla cardiaca congestiva CF III o IV de la NYHA; con 4 puntos: edad (>75 años); con 3 puntos: anemia (hematocrito <39% hombres o <36% mujeres) o diabetes; volumen del medio de contraste con 1 punto por cada 100 ml.; con 4 puntos: creatinina sérica (>1.5 mg/dl) y la FGe calculada con la formula MDRD-4 según su resultado: 2 puntos en el rango de 40-60 ml/min/1.73m², 4 puntos en 20-40 ml/min/1.73m² y 6 puntos con <20 ml/min/1.73m². Además se

determino posible riesgo de acuerdo al resultado de la suma de estos parámetros (13). Tabla 2

Tabla 2.		
Puntaje	Riesgo de NMC	Riesgo de diálisis
≤ 5	7.5%	0.04%
6-10	14%	0.12%
11-16	26.1%	1.09%
≥16	57.3%	12.6%

MEDIOS DE CONTRASTE

Los MC son clasificados de varias formas: iónico, no iónico, alta osmolaridad, baja osmolaridad e iso-osmolares, todos son yodados. Los medios de contraste iónico son de alta osmolaridad (HOMC), tienen de 5-8 veces la osmolaridad del plasma. En comparación con los de baja osmolaridad (LOMC), que poseen de 2-3 veces la osmolaridad plasmática y los iso-osmolares (IOMC) que son isotónicos en relación al plasma (tabla 3). Todos son hidrosolubles, tienen escasa unión a proteínas, y se filtran directamente a nivel glomerular, sin reabsorción tubular. Se eliminan por riñón sano después de 24 horas de su administración; además se eliminan por diálisis fácilmente ya sea peritoneal o hemodiálisis. Existe evidencia clara que los medios de contraste de baja osmolaridad son menos nefrotóxicos, que los de alta osmolaridad, incrementando el riesgo de NIC con los de alta osmolaridad (14) (15) (16).

Tabla 3. Tipos de medio de contraste.

Clasificación	Osmolaridad (mOsmol)	Medicamento
HOMC	1500-1700	Diatrizoato (iónico) Iotamalato (iónico) Metrozoato (iónico) Ioxitalamato (iónico)
LOMC	600-700	Iohexol Iomeron Iopamidol Ioversol Iopromida Ioxaglato (iónico)
IOMC	300	Iodixanol Iotrolan

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA POR MEDIO DE CONTRASTE

La fisiopatología de la NMC es muy compleja, sin embargo es claro que se ligan múltiples factores. Una forma didáctica de explicar los cambios ocurridos en la fisiopatología de la NMC es por dos mecanismos: vasoconstricción intensa y prolongada con alteración de flujo sanguíneo renal e hipoxia secundaria y cambios por toxicidad celular directa (17).

Efectos en el flujo sanguíneo renal: aunque el medio de contraste por su osmolaridad tiene adecuada utilidad para visualizar estructuras pequeñas, se ha asociado a reacciones pseudoalérgicas y alto riesgo de nefrotoxicidad (17). Russo D, et al., encontró que el medio de contraste reduce la tasa de filtración glomerular rápidamente en pacientes con deterioro renal previo provocado por hipoperfusión renal, de manera directamente proporcional a la osmolaridad del agente contrastado utilizado (18). Se ha comprobado, aún en riñones sanos que, el medio de contraste incrementó la resistencia renal, la valoración mediante el uso de doppler color, comprobó el aumento de la resistencia renal provocada por iodixanol (iso-osmolar) e iohexol (LOMC), observándose un cambio mas marcado con el iohexol (19). Aunque Bakris y colaboradores ya han mostrado que tras la infusión de un HOCM intraarterial inicialmente se produce un incremento en el flujo sanguíneo renal, seguido de una intensa y prolongada vasoconstricción (23).

El tono de la microcirculación está regulado por varios factores que se entrelazan para producir vasoconstricción o vasodilatación. La administración de medio de contraste, provoca disminución en el flujo sanguíneo renal y reducción del filtrado glomerular; en una zona de alto requerimiento metabólico y escaso aporte de oxígeno, esto contribuye a isquemia medular (20). Comprobado por Brezis y colaboradores quienes utilizaron micro-electrodos en el tejido de corteza y medula renal, hallaron que tras la administración de iotamalato (HOMC), la pO₂ cortical disminuyo de 40 a 25 mmHg., y la medular de 26 a 9 mmHg (21). La reducción del flujo sanguíneo medular y la resultante hipoxia severa contribuyen a cambios histológicos observados en modelos de nefropatía por medio de contraste, los mas comunes se encuentran en el asa ascendente de Henle y los subsegmentos S3 del túbulo proximal y se caracterizan por cambios de tipo necrótico (17) (21) (22).

Los mecanismos que se alteran para modificar la resistencia vascular renal incluyen prostaglandinas, óxido nítrico (ON), endotelina-1 y adenosina (6). La adenosina participa en la respuesta de retroalimentación tubuloglomerular, en un riñón normal. El incremento de la tasa de filtración provocado por el MC de manera inicial, eleva la concentración de NaCl en el líquido tubular, que al pasar a través del segmento de la macula densa, produce en el glomérulo una respuesta vasoconstrictora de la arteriola aferente, reduciendo el flujo sanguíneo renal (FSR) y la presión de perfusión glomerular; todo esto mediado por los receptores vasculares A1 que provocan vasoconstricción de la arteriola aferente y los A2 una respuesta vasodilatadora de la arteriola eferente (24)(25). El uso en varios estudios de teofilina (antagonista de receptores de adenosina) apoya la participación de la adenosina en la fisiopatología de la NMC, ya que se observo que en aquellos pacientes tratados con teofilina se inhibió la respuesta tubuloglomerular, mientras que en los que recibieron dipiridamol

(inhibidor de la recaptura de adenosina) se incrementó la respuesta tubuloglomerular y el riesgo de daño renal (26).

La endotelina-1 (ET-1), es un potente vasoconstrictor renal endógeno, que es liberado por las células endoteliales activadas o dañadas, provocando un incremento en la resistencia vascular renal y reducción en la tasa de filtración glomerular. Tras la administración de MC, se han detectado incremento en los niveles de ET-1 en el plasma y orina, sugiriendo que esta juega un rol en la etiopatogenia de la NMC (27). Sin embargo, el uso de antagonistas de endotelina, no reduce el riesgo de NIC en pacientes con un significativo daño renal preexistente (28). La acción vasoconstrictora prolongada de la ET-1 altera de manera crítica la síntesis de prostaglandinas tras la administración del MC, igual que lo provoca indometacina (21) (29). Las prostaglandinas y el óxido nítrico (ON), regulan el flujo sanguíneo renal mediante vasodilatación; en estudios realizados por Heyman et al, en modelo con ratas pre-tratadas con N-nitro-L-arginina metil esterasa (L-NAME), un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico más indometacina, antes de la administración de iotamolato, demostró que, tras su aplicación se produjo disminución del flujo sanguíneo renal medular del 12% del nivel basal y reducción de la depuración de creatinina del 25%, asociado con necrosis de asa ascendente de Henle a nivel medular (21). El ON es producido a partir del aminoácido L-arginina por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa. En un estudio in vitro con células vasculares de arteria renal, se investigó el efecto que provocaría la osmolaridad sobre la síntesis de ON y se incubaron las células con soluciones de alta osmolaridad, baja osmolaridad e iso osmolar, encontrándose una disminución en la producción de ON de manera directamente proporcional a la osmolaridad de la solución, además de encontrarse equivalencia del manitol, con un medio de alta osmolaridad (30). Los radicales libres de oxígeno (RLO), son otros compuestos involucrados en la fisiopatología de la NMC, los más comunes son ion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^\cdot) que producen una importante alteración en la permeabilidad de la membrana y daño en el ADN (5); Bakris G. L. y colaboradores, concluyeron mediante un experimento en perros, que tras la administración de MC se incrementa la producción de RLO; el uso de alopurinol y superóxido dismutasa (SOD) redujeron los efectos del MC sobre la reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) (31) (32). Los RLO son elementos ya elevados en la falla renal crónica y en la diabetes (33, 34). Los RLO provocan efectos en varios vasoconstrictores importantes en el desarrollo de NIC como la angiotensina II, endotelina-1, adenosina y norepinefrina (31).

Toxicidad celular directa: La toxicidad del medio de contraste sobre el tejido renal provoca cambios histológicos característicos llamados “nefrosis osmótica”. A nivel microscópico se identifica intensa vacuolización focal o difusa en túbulos proximales o necrosis tubular (35), las vacuolas dentro de las células ocupan espacio y provocan daño estructural y cambio lisosomal, pero sin lesión de organelos vitales como mitocondrias. Aunque el cambio, es estructural también es temporal y se resuelve en pocos días (36). La expansión de las células puede disminuir el flujo en el interior de los túbulos por reducción del área luminal (37). El grado de vacuolización no tiene relación con los cambios en la función renal (35,36, 37).

MANIFESTACIONES CLINICAS Y PRONÓSTICO

Clínicamente la NMC puede pasar desapercibida, a menos que se presente de manera oligúrica, aunque es poco frecuente esta forma. En pacientes con función renal normal o ligero deterioro renal esta se corrige en un lapso de 2-5 días, con restauración completa de la función renal a los 7 días. En estos casos el uso de diálisis se reporta entre el 0.5 - 2% y se ha encontrado asociado con una mortalidad hospitalaria de un 36% y una sobrevida a 2 años de solo 19% (38). La oliguria se ha reportado con frecuencia baja, menor al 1% (39).

El pronóstico en pacientes post-coronariografía y falla renal Rihal en un estudio con 7586 paciente encontró que 254 (3.3%) desarrollaron falla renal aguda y se observo una mortalidad del 22%, en comparación con el 1.4% del grupo sin falla renal, la tasa de mortalidad a 1 y 5 años fue de 12.1% y 44.6% en el grupo con falla renal y de 3.7% y 14.5% en los paciente que no tuvieron deterioro renal, concluyendo su relación entre la falla renal y la alta mortalidad (39).

En el examen de orina se observan cilindros granulados, cristales de oxalato de calcio o urato y/o proteinuria leve y en una placa simple de abdomen se observa nefrograma persistente a las 48 hrs., después de realizado el estudio contrastado, hasta el 83% de los pacientes que muestran nefrograma presentaron falla renal (40) (41).

PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA POR MEDIO DE CONTRASTE

Reducir el riesgo de NMC debe ser un objetivo principal al usar MC. Si es posible inicialmente se puede utilizar algunos otros métodos diagnósticos tales como ultrasonografía, tomografía computada simple o resonancia magnética nuclear, que no incluyan medios yodados; si no es posible modificar la técnica diagnóstica, se debe realizar una o varias medidas que reduzcan la probabilidad de desarrollar falla renal. Al mismo tiempo que se suspenden medicamentos nefrotóxicos al menos 24 horas antes del procedimiento tales como: aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina y diuréticos (35)

Para la prevención de la NMC, es importante conocer la FGe y si el paciente tiene los factores de riesgo enlistados en la tabla 2. Los mayores factores que incrementan el riesgo de desarrollar NMC son: la diabetes, insuficiencia cardiaca, reducción de agua corporal, la dosis del MC y su osmolaridad, pero también lo es, la disminución de la función renal. Valores de CrS >1.3 mg/dl., en hombres y > 1 mg/dl., en mujeres incrementa el riesgo para NMC. El grupo CIN Consensus Working Panel determinó que el marcador de más importancia para el desarrollo de NMC es la falla renal crónica, con FGe < 60 ml/min/1.73m², determinado con la fórmula MDRD-4 (43). Una vez determinado el riesgo de NIC se podrán aplicar varios métodos para reducir el riesgo de nefropatía por contraste, particularmente en aquellos pacientes que cuentan con un alto riesgo. Se recomienda usar dosis bajas del medio de contraste.

La administración de líquidos parenterales para la expansión del volumen intravascular ha sido el mejor recurso para reducir el riesgo de NMC. Múltiples estudios han demostrado que al mejorar la expansión del volumen plasmático se incrementa la tasa de filtración glomerular, se suprime el sistema renina angiotensina y se inhibe la retroalimentación túbulo-glomerular que provocan hipoperfusión renal; además esta misma medida reduce la inhibición de la síntesis de ON (35,44). La hidratación ha mostrado ser superior a otros fármacos, Solomon, en un estudio prospectivo en el que incluyó a 78 pacientes con deterioro en la función renal (CrS promedio 2.1 ± 0.6 mg/dl mg), que fueron sometidos a coronariografía, les administro solución salina al 0.45% 12 horas antes y 12 horas después de la angiografía, solución salina mas manitol y solución salina mas furosemide antes de la coronariografía, los resultados mostraron que el 11% de los pacientes que recibieron solución salina desarrollaron NMC y los grupos con manitol y furosemide, un 28% y 40% respectivamente (45). Incluso la hidratación vía oral ha demostrado reducir la frecuencia de NMC; en un estudio realizado con 315 pacientes a quienes al 35% se les realizó angiografía y al 56% tomografía computada, y otros estudios que incluyeron fistulografía, urografía y angiografía pulmonar, la hidratación oral y parenteral redujeron el riesgo de daño renal en comparación con furosemide y teofilina (46). En un estudio randomizado que incluyó a 1620 pacientes, Mueller y colaboradores demostraron que el riesgo de NMC se redujo en el grupo al que se le administro solución salina al 0.9% (0.7% IC 95%, 0.1%-1.4%), en comparación con aquellos que recibieron solución salina al 0.45% (2.0% IC 95%, 1-0%-3.1%), concluyendo la hidratación con solución salina normal es superior a la solución salina al 0.45% para reducir el daño renal por medio de contraste (47). Los protocolos de hidratación son múltiples, Stacul F y colaboradores llegaron a un consenso del volumen de solución

salina isotónica para reducir la probabilidad de NMC en pacientes con alto riesgo es de 1.0- 1.5 ml/kg por hora, tres a 12 hrs., antes de procedimiento y 6 a 24 hrs después de realizado el mismo (48).

Múltiples medicamentos se han utilizado para reducir el riesgo de nefropatía por contraste. La teofilina es un medicamento potencialmente benéfico y puede ser considerado su uso en aquellos pacientes con riesgo de falla renal que no tengan contraindicación para su aplicación. Es un antagonista de los receptores de adenosina, y disminuye la vasoconstricción provocada por el MC, al bloquear los receptores A1 del endotelio renal (25). Malhis M y colaboradores comprobó su utilidad en una población de 280 pacientes divididos en dos grupos, uno recibió hidratación mas bicarbonato de sodio y un segundo grupo manejado con teofilina 200 mgs., dos veces al día antes de procedimiento y 48 horas después de este, encontró que el riesgo de NMC en el grupo con teofilina fue de 1.6% contra 7.9% del grupo control, ambos grupos tenían FGe en promedio de 66 ± 27 ml/min/ 1.73 m^2 . (46). La dosis de teofilina requerida para reducir el riesgo de NMC es de al menos 200 mgs., 30 minutos antes de procedimiento en pacientes con falla renal crónica (47). Sin embargo, la hidratación ha demostrado se superior al uso de teofilina (46).

En la NMC la vasoconstricción y la isquemia renal provocan reducción en la síntesis de prostaglandinas en el endotelio, se ha demostrado que la prostaglandina E1 (PGE1) tiene efecto citoprotector. Koch JA, en un estudio con 130 pacientes con CrS promedio >1.5 mgs/dl, les administró alprostadil, observando un menor incremento en la concentración de CrS (49). En otro estudio aleatorizado, doble ciego que incluyo a 208 pacientes con función renal limite (CrS ≥ 1.4 mg/dl) se les administró iloprost (análogo prostaciclina), a dosis de 1ng/kg/min contra placebo, observando una clara reducción de la incidencia del grupo control (22%) contra el grupo de iloprost (8%) con $p=0.005$. a todos los pacientes se les aplico el protocolo de hidratación con solución salina normal (52). Aun se están realizando estudios para determinar su completa utilidad.

Por su actividad antioxidante, la N-acetilcisteina (NAC) se ha estudiado como fármaco profiláctico. Tepel y colaboradores en un estudio prospectivo en el que incluyo a 83 pacientes con CrS promedio 2.4 ± 1.3 mg/dl, que fueron sometidos a TAC, les administro 600 mgs de NAC dos veces al día mas hidratación con solución salina al 0.45%; observando reducción en la CrS de 2.5 ± 1.3 mg/dl a 2.1 ± 1.3 mg/dl, contra el grupo que recibió sol salina mas placebo hallándose aumento de la CrS 2.4 ± 1.3 mg/dl a 2.6 ± 1.5 mg/dl a las 48 horas. Considerando a la NAC como profiláctico (53). En el estudio RAPPID, se incluyeron a 80 pacientes con deterioro renal con CrS promedio de 1.80 ± 0.5 m/dl, de manera aleatoria se les administro 150 mg/kg de NAC en 500 ml solución salina normal, seguidos de 50 mg/kg en 500 ml solución salina normal durante 4 horas o hidratación intravenosa a 1 ml/kg/hr., 12 horas antes y después del procedimiento. La frecuencia de NMC hallada fue del 5% con NAC contra un 21% del grupo de hidratación ($p=0.045$) (54). En el estudio REMEDIAL, se compararon tres estrategias de prevención de NMC, en el que se incluyeron solución salina normal mas NAC, infusión de bicarbonato de sodio mas NAC y solución salina normal mas acido ascórbico; el resultado mostro ser mas efectiva la combinación de bicarbonato de sodio mas NAC al reducir la frecuencia de NMC al 1.9%, contra un 9.9% y 10.3%, con solución

salina mas NAC y acido ascórbico respectivamente (55). La utilidad de la NAC deberá aun de ser comprobada en estudios en nuestro país.

Otros métodos profilácticos utilizados para de reducir la frecuencia de la NMC es la hemodiálisis (HD) y hemofiltración. La HD realizada posterior a la conclusión del estudio contrastado, no ha mostrado reducir la frecuencia de las complicaciones como la falla renal. Es posible que la HD sea por si misma nefrotóxica, al asociarse a la activación de reacciones inflamatorias derivadas de la biocompatibilidad con la membrana de polisulfona y la hipotensión inducida por hipovolemia que empeora la isquemia renal, descartándose a la HD como una medida profiláctica para la NMC (56). La hemofiltración, si tiene un efecto protector, en comparación con la hidratación con solución salina isotónica, en pacientes con CrS >3.0 mg/dl. En contraste con la HD, la hemofiltración es una forma continua de reemplazo renal, existe estabilidad hemodinámica, y los volúmenes de líquido administrados son de 10 a 15 veces más altos a un régimen de hidratación estándar, además remover el agente contrastado desde la circulación. Marenzi y colaboradores hallaron en un estudio con 114 pacientes, también se redujo la mortalidad hospitalaria al 2% en el grupo con hemofiltración, contra un 14% del grupo control; lo mismo ocurrió con la mortalidad a un año que fue del 10% contra un 30% respetivamente. Sin embargo, el costo y la dificultad del procedimiento limitan su aplicación (57).

En múltiples estudios la utilización de medicamentos como el manitol, furosemide han sido comparados con la hidratación, no mostrando ser superiores a esta última. La administración de manitol, se encuentra en desuso, al observarse que la alta osmolaridad disminuye la producción de ON. El uso de furosemide es controversial, existen cambios hemodinámicos sistémicos y renales, que son exacerbados tras la administración del MC, provocando disminución de volumen y mayor isquemia renal (26, 30, 44, 45, 46, 47, 48, 50). Otros autores consideran el forzar la diuresis con uso del furosemide y manitol como perjudiciales al incrementar el riesgo de NMC (58).

Podemos resumir lo anterior en las siguientes recomendaciones para reducir el riesgo de NMC. Tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones para la prevención de la NMC

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de NMC, el manejo posterior es el mismo que en la falla renal aguda de cualquier otra etiología. Monitoreo hospitalario y estudios a juicio de electrolitos séricos para prevenir hiperkalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiper o hipocloremia, así como evaluación del estado ácido base por la posible acidosis metabólica asociada a la falla renal aguda. Apoyo nutricional y balance hídrico hasta obtener resultados de creatinina próximos a los iniciales. En los casos con reducción discreta de la filtración glomerular no oligúrica se puede utilizar el manejo médico conservador y en los casos más severos con oliguria puede requerirse hemodiálisis temporal para tratamiento de la falla renal aguda, aunque la frecuencia de uso es del 0.5-2% (38) (42).

OBJETIVOS.

1. El objetivo del presente estudio fue conocer la frecuencia de NIC en pacientes a los que se les realizo coronariografía en un año, ingresados en la unidad coronaria del Hospital Juárez de México.
2. Conocer el tiempo de la recuperación de la función renal posterior al desarrollo de nefropatía por medio de contraste.
3. Conocer el riesgo de NIC con el nivel de filtración glomerular.

METODO

Se incluyeron a 62 pacientes con indicación de coronariografía diagnóstica o terapéutica de la unidad de cuidados coronarios del Hospital Juárez de México durante el año 2002. Cincuenta y dos hombres (83.8%) y 10 mujeres (16.2%), con edad promedio 54.2 ± 10.6 años. Aquellos pacientes que no mostraron elevación de creatinina sérica absoluta o relativa se incluyeron en el grupo sin Nefropatía Inducida por Contraste y aquellos con incremento de CrS igual o mayor a 0.5 mg/dl o aumento relativo del 25% de la CrS en el grupo con NIC. El grupo sin falla renal lo formaron 54 pacientes (87%), de los cuales 46 eran hombres y 8 mujeres; nueve fueron diabéticos y 26 hipertensos. Y el grupo con NIC 8 pacientes (12.9%), seis eran hombres y 2 mujeres, 4 fueron hipertensos y un diabético. Se utilizaron dos tipos de medio de contraste, amidotrizoato del tipo iónico con volumen de 175.3 ± 61.2 ml., y no iónico (iohexol) con volumen de 223.3 ± 64.3 ml, administrados por vía intravenosa en el procedimiento radiológico. En todos los pacientes se obtuvieron los datos demográficos y los valores de urea y creatinina sérica basal antes de la administración del MC y a las 24 y 48 horas y a los 7 días después de su administración. Con los datos obtenidos y por medio de la fórmula MDRD-4 se estimó la filtración glomerular (FGe), según la edad, sexo, raza étnica y valores de creatinina. Por medio del programa SPSS-10 se buscó correlación y diferencia significativa en ambos grupos. La $p < 0.05$ fue considerada como significativa.

Formula MDRD-4: $FG \text{ estimada} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203}$ (x 0,742 si mujer) (x 1,210 si raza negra)

Referencia: 9

RESULTADOS

Del grupo sin Nefropatía de 54 pacientes, con edad promedio de 53.8 ± 11 años, 26 pacientes fueron hipertensos, 9 diabéticos y 2 con falla cardiaca clase funcional II NYHA. Los valores séricos basales fueron de urea y creatinina como siguen 34.8 ± 14 mgs/dl., y 1.31 ± 0.4 mgs/dl, respectivamente y se mantuvieron con valores similares a las 24 y 48 horas y a los 7 días durante el estudio. La FGe basal de 64.7 ± 15 ml/min./1.73 m² y tuvo cifras similares en las posteriores determinaciones. En este grupo se utilizo en 53 casos MC iónico (amidotrizoato) con volumen promedio de 175.5 ± 62.6 ml; y en uno se utilizo MC no iónico (iohexol) con dosis total de 250 ml.

El grupo que desarrollo NIC, (n=8, 12.9%), tenia edad promedio de 56.6 ± 6.9 años, 4 fueron hipertensos, un diabético y 1 paciente con falla cardiaca clase funcional II NYHA. Los valores de urea fueron de 45.5 ± 1 mgs/dl en el basal. Los valores de creatinina fueron de 1.6 ± 0.6 mgs/dl en el basal. La FGe fue de 51.9 ± 12 ml/min./1.73 mts², menor que en el grupo sin NIC ($p < 0.05$). En 6 casos de utilizo amidotrizoato (150 ± 31.6 ml) y en dos casos iohexol con un volumen de 210 ± 84 ml. Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con coronariografía que desarrollaron Nefropatía Inducida por Contraste, frente a los que no desarrollaron NIC.

Datos	Sin NIC	Con NIC
Numero	54	8
Edad (años)	53.8 ± 11.0	56.6 ± 6.9
Masculino (n)	46	6
Femenino (n)	8	2
Hipertensión (n)	26	4
Diabetes (n)	9	1
Falla cardiaca (n)	1	1
Urea basal (mgs/dl)	34.8 ± 14	45.5 ± 14.6
Creatinina basal (mgs/dl)	1.31 ±0.4	1.6 ± 0.5
FGe (ml/min./1.73 mts2)	64.7 ± 15.4	51.9±12.0
Medio de contraste (ml)	176.8 ±62	165 ± 50
FEV (%)	42.5 ± 10.2	40.8 ±8.9
MC iónico (ml)	175±62	250
MC no iónico (ml)	150 ± 31	210 ±84

En la tabla 2, se muestran a los resultados de los valores de creatinina sérica basal, a las 24 y 48 hrs., y 7 días de exposición al MC de los dos grupos de pacientes. El grupo con NIC tuvo una CrS basal de 1.60 ± 0.59 mg/dl y aumento a 2.45 ±0.7 mg/dl a las 24 hrs, a 2.38 ± 0.9 mg/dl a las 48 horas y se redujo a 1.7±0.7 mg/dl a los 7 días. Todos los pacientes con NIC cumplieron el criterio de aumento relativo de CrS en 25% y 7 pacientes tuvieron aumento de la CrS ≥ a 0.5 mg/dl.

Tabla 2. Comparación de resultados de creatinina sérica basal a las 24 y 48 hrs., y 7 días después de exposición al medio de contraste.

Grupo	Pacientes (n)	Creatinina(mgs)			
		Basal	24 hrs.	48 hrs.	7 días
Con NIC	8	1.60±0.5	2.45±0.7	2.38±0.8	1.75±0.6
Sin NIC	54	1.31±0.4	1.29±0.4	1.24±0.4	1.22±0.4
P con vs. sin	--	N.S.	< 0.01	<0.01	< 0.01

A través de los datos demográficos del paciente, como sexo, edad, etnia y valores de creatinina y por medio de la formula MDRD-4 se obtuvieron los valores de la filtración glomerular estimada basal, a las 24 y 48 hrs., de exposición al medio de contraste y tras 7 días de realizado estudio radiológico y se compararon para buscar diferencia significativa entre ambos grupos. La FGe basal en el grupo con NIC fue de 51.9 ±12.1 ml/min./1.73m² valor menor al grupo sin NIC 64.7 ± 15.4 ml/min./1.73m². (Tabla 3). En el grupo con NIC la FGe basal se redujo a 35.0 ml/min./1.73m² a las 24 horas, a 37.7 ml/min./1.73m² a las 48 horas y regreso a su valor similar al inicial a los 7 días.

Tabla 3. Valores de FGe en pacientes que desarrollaron NIC basal, a las 24 y 48 hrs., y 7 días después y grupo que no desarrollo NIC.

Grupo	FGe Basal	FGe 24hrs.	FGe 48hrs	FGe 7 días
Sin NIC	64.7 ± 15.5	67.9 ± 20.8	69.2 ± 17.3	69.0 ± 14.3
Con NIC	51.9 ± 12.1	35.0 ± 12.3	37.7 ±16.7	50.21 ± 23.7
P con vs. sin	<0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

La fracción de expulsión de ventrículo izquierdo fue similar entre los pacientes con NIC (n=8, 40.0 ± 8.86%) y los pacientes sin Nefropatía inducida por contraste (n=54, 42.5 ± 10.2%).

DISCUSION

El uso del medio de contraste es una necesidad creciente en procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sin embargo, su empleo al igual que el de cualquier otro medicamento está sujeto a posibles complicaciones. Las reacciones derivadas de su uso tienen relación con la dosis del MC o son propias del paciente; los efectos adversos pueden ser leves como náuseas, vómito, edema facial y urticaria; o severos como reacciones alérgicas anafilactoides, alteraciones cardiovasculares como choque o toxicidad renal. Katayama H, et. al. en un grupo de 337,647 pacientes y busco efectos adversos del MC y hallo una prevalencia de eventos adversos de 12.6% en pacientes que utilizaron medio de contraste iónico, y menor (3.13%) en aquellos en los que se utilizo MC no iónico; eventos severos ocurrieron en un 0.22% y en un 0.04% respectivamente (15).

La frecuencia encontrada en nuestro estudio fue del 12.9%, muy similar a la reportada en la literatura. Al hacer una comparación con estudios previos, la frecuencia fue de un 12% a 26% para los que contaban con al menos un factor de riesgo tales como diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de volumen intravascular, dosis de medio de contraste alto, nefrotóxicos o insuficiencia renal; y de un 3.3 al 18% para los que no tenían de algún factor de riesgo (1, 4, 14, 39).

Las características demográficas de ambos grupos con NIC, y sin NIC fueron muy similares; pero los pacientes que desarrollaron falla renal mostraron niveles de urea y creatinina ligeramente mayores al grupo sin Nefropatía y se relaciono con una menor FGe. Es recomendable obtener la FGe en todos los pacientes a los que se les va a realizar un estudio contrastado, ya que la concentración de creatinina sérica no tiene una relación lineal con la FGe en el adulto mayor y en las mujeres, la FGe puede ser menor a la esperada por la creatinina sérica, ya que tienen ambos una menor masa muscular (4, 43). El CIN Consensus Working Panel, apoya el uso de la FGe a partir de la CrS usando la ecuación modificada MDRD como el mejor indicador de la función renal y el mas apropiado para estimar el riesgo de NIC (43).

En cuanto, al medio de contraste, se utilizo de tipo iónico y no iónico en volumen ligeramente menor de ambos en el grupo con NIC en comparación

con el grupo sin NIC. Los MC son clasificados de varias formas: iónico, no iónico, alta osmolaridad, baja osmolaridad e iso-osmolares y todos son yodados. Los medios de contraste iónico son de alta osmolaridad (HOMC), tienen de 5-8 veces la osmolaridad del plasma, en comparación con los de baja osmolaridad (LOMC), que poseen de 2-3 veces la osmolaridad plasmática y los iso-osmolares (IOMC) son isotónicos en relación al plasma, de estos últimos algunos son iónicos, pero en su mayoría son no iónicos; todos son hidrosolubles, con escasa unión a proteínas, por lo que se filtran directamente a nivel glomerular, sin reabsorción tubular, completándose su eliminación a las 24 hrs., en riñones sanos; además de desecharse por diálisis fácilmente ya sea peritoneal o hemodiálisis. Existe evidencia clara que los medios de contraste de baja osmolaridad son menos nefrotóxicos, que los de alta osmolaridad, incrementando el riesgo de NIC (15, 20, 59, 60), aunque en nuestro estudio no se evidencio alguna diferencia entre estos.

Por lo complejo de los mecanismos involucrados en la fisiopatología, reducir su incidencia es difícil. Lo primero es investigar estados de patología renal previa, y/o factores de riesgo único o múltiple en un mismo paciente (11). Aunque la incidencia de NIC depende del número de factores, Davidson y colaboradores hallaron que el riesgo se incrementaba aun más con creatinina sérica mayor a 1.2 mgs/dl. (43, 61). Mientras que Lamiere en el CIN Consensus Working Panel, establece que niveles de creatinina sérica >1.3 mgs/dl en hombres y > 1 mg/dl en mujeres, son un punto de corte donde se incrementa el riesgo de desarrollar NIC, aun sin diabetes u otro factor, ya que equivalen a aproximadamente a una Filtración Glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min./1.73 m²., (11, 43).

En nuestro estudio los pacientes que desarrollaron NIC, obtuvieron una CrS 1.6 ± 0.5 mg/dl, y una FGe de 51.9 ± 12.0 ml/min./1.73m²., mostrando deterioro renal a excepción de uno. Las patologías agregadas del grupo fueron hipertensión arterial y diabetes y uno con falla cardiaca congestiva NYHA II, pero ninguno sumo dos padecimientos. El efecto de los factores de riesgo es aumentado, múltiples factores en un solo paciente elevan la posibilidad de falla renal y necesidad de diálisis (4, 11, 48, 62).

Reducir el riesgo de NIC siempre que sea posible, es una medida que debe realizarse en todos los pacientes que van a someterse a un estudio contrastado (1). Se deberá valorar si se pueden utilizar otros procedimientos diagnósticos que no requieren de MC, y si de ser posible realizarlos en aquellos pacientes con alto riesgo de NIC. El método preventivo para reducir la NIC, con menos efectos adversos y menos costoso es la hidratación con solución salina al 0.9%, con esquemas donde se recomienda 2ml/Kg. de peso corporal 2 hrs., antes de administrar MC y continuar 1ml/kg por 6 hrs., después del estudio, o bien 1 ml/kg., 12 hrs., después de realizado el estudio. La CIN Consensus Working Panel sugiere 1-1.5ml/Kg./hr., de 3 a 12 hrs., antes del procedimiento y continuar por 6 a 24 hrs. de realizado, lo que ha mostrado que se reduce la incidencia de NIC. El incrementar el volumen a nivel tubular se reduce teóricamente el riesgo de precipitación del MC, además de no activar el sistema renina angiotensina desde la macula densa, por lo que existe menos vasoconstricción (45, 47, 48, 51, 53, 63).

La hemodiálisis aunque efectiva para remover el medio de contraste, en pruebas estandarizadas no mostró ser efectiva para reducir el riesgo de NIC (4, 48, 64). La hemofiltración continua sin pérdida de peso, fue más efectiva que la expansión de volumen con solución salina al 0.9%, al reducir el riesgo de NIC. En un estudio con 114 pacientes con alteración renal severa ($CrS > 2$ mgs/dl), se inicio 4-8 hrs., antes de la coronariografía y se continuo 18 a 24 hrs., después del estudio contrastado. Cabe mencionar, que el estudio utilizo como diagnóstico de NIC, la elevación de CrS de un 25%; sin embargo, como la hemofiltración altera la CrS, no pudo considerarse que fuera un efecto benéfico la ausencia de elevación de creatinina (4, 48).

En cuanto a fármacos con posibles beneficios para reducir el riesgo de NIC se han publicado múltiples estudios donde se mencionan primero a la teofilina a dosis de 2-5 mgs/kg., cada 12 hrs. Este medicamento tiene la capacidad de ser antagonista no selectivo de adenosina. Por lo que es capaz de reducir la vasoconstricción renal mediante la inhibición de los receptores A1 y A2 (4, 65), incluso el CIN Consensus Working Panel menciona que puede considerarse su uso como profiláctico en pacientes con alto riesgo de NIC (4).

Igualmente se ha sugerido que las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A: HMGC_oA), tiene efectos benéficos sobre la función

endotelial, manteniendo la producción de ON y reduciendo el estrés oxidativo. Un estudio retrospectivo con 1002 pacientes con CrS >1.5 mgs/dl., que fueron sometidos a coronariografía tuvieron una menor incidencia de NIC. Una elevación del 50% de la CrS se observó en 17.2% de 250 pacientes que recibieron estatinas y del grupo control de 752 pacientes, el 22.3% elevó CrS (48).

La prostaglandina PGE1, es bien conocida por sus efectos vasodilatadores y en el riñón incrementa el flujo sanguíneo, mejorando la distribución intrarrenal de sangre, otorgándole efecto nefroprotector (4). En estudios de pacientes con función renal deteriorada (CrS > 1.5 mgs/dl) sometidos a coronariografía, no se mostró elevación de la creatinina sérica en aquellos que recibieron una dosis de 200 mcgrs, cuatro veces al día, 3 días antes del procedimiento y 2 días después del mismo, vs. con placebo. En otro estudio en el que se incluyó a 130 pacientes con CrS basal mayor a 1.5 mgs y se les administró 10, 20 o 40 ng/Kg./min. de PGE1 una hora previo al estudio contrastado y 6 hrs. después, se halló una incidencia con aumento de la CrS \geq 0.5mg/dl de 51.7% de los pacientes en el grupo control (tratados con hidratación) y 31.3% en el grupo de 10ng/Kg./min., 18.2% en el grupo de 20ng/Kg./min. y 34.8% en el grupo de 40ng/Kg./min., considerándose efectivo para reducir el incremento de la CrS después de la administración de MC (4, 51).

Otros fármacos que se han utilizado y que no han mostrado ser efectivos o constantes en la reducción de la frecuencia de NIC en pacientes con factores múltiples de riesgo, han sido N-acetilcisteína, fenoldopam/dopamina, péptido atrial natriurético, por lo que ninguno se ha recomendado para reducir el riesgo de NIC, aunque aun faltan estudios con mayor número de casos, para confirmar estas conclusiones (4, 66).

Furosemide y manitol son medicamentos que por su mecanismo de acción incrementan el riesgo de desarrollar NIC, aunque en estudios previos se utilizaron con un fin contrario. Al provocar ambos diuresis, puede dar como resultado un balance hídrico negativo, provocando mayor isquemia renal, la osmolaridad del manitol reduce también la síntesis de ON (9).

CONCLUSION

1. La frecuencia de NIC fue del 12.9%.
2. Se encontró un nivel reducido de filtración glomerular basal (FGe <60ml/min./1.73m²), en los pacientes con nefropatía por medio de contraste
3. La falla renal aguda fue un trastorno transitorio y no requirió de diálisis. No existió relación entre el volumen y tipo del medio de contraste para el desarrollo de NIC. El desarrollo de NIC, no tuvo dependencia con la fracción de expulsión. Y hubo una recuperación de la función renal dentro de los 7 días de realizado en procedimiento de coronariografía.

BIBLIOGRAFIA.

1. Aguirre M. Nefropatía por medio de contraste. *Act Med colomb.* 2007;32:68-79.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936.
3. Barrett B. Contrast-induced: we need all the data to discern the truth. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:587-589.
4. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;53:230-242.
5. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: european society of urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The british journal of radiology* 2003;76:513-18.
6. Heyman S, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J am Soc Nephrol* 2008;3:288-96.
7. Kim SM, Cha R, Lee J, kim D, Oh K, Joo K, Lim C, Kim S, Kim Y. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: A quality improvement report. *Am J Kidney dis* 2010;55:1018-1025.
8. Valdez R, Wong R, Flores E, BAsoni A, Esquivel C, Gonzalez L, Chavez L, Lopez JL. Nefropatia por medio de contraste en angiografía cardiaca. *Med interna de Mexico* 2010;26:226-236.
9. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:459-466.
10. Manske C, Sprafka JM, Strony J, Wang Y. Contrast Nephropathy in azotemic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-620.
11. McCullough P, Adam A, Becker C, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):27k-36k
12. Guastoni C, De Servi S. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *G Ital Cardiol.* 2009;10:73-78.
13. Mehran R, Aymong A, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz G, Lansky A, Moses J, Stone G, Leon M, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
14. Wong GTC, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth* 2007; 99: 474-83.
15. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of contrast Media. *Radiology* 1990; 175(3): 621-8.
16. McCullough PA, Adam A, Becker C, Davidson C, Lameire N, et. al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J. cardiol* 2006; 98(suppl):5K-13K.

17. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, LAmeire N, Mc Cullough PA. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98 (suppl) 14K-20K.
18. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451-1458.
19. Sharouridad A, Ataefar M, Jozaghi S. Assesment of the effect of radiocontrast media on resistive index of renal artery by color doppler sonography. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20:91-96.
20. Wong GTC, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth* 2007;99: 474-483.
21. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rojen S: Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991 (40):632-642.
22. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S. renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 1997;51:653-663.
23. Bakris GL, Burnett JC, A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1985;27:465-468.
24. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, Tummala PP, Karaalp IS, Wani OR, Canetti M. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;21:211-215.
25. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, Ichihara A, Kubota E, Saruta T. Role of adenosine in the renal responses to contrast médium. *Kidney Int* 1996; 49:1199-1206.
26. Osswald H, Gleiter Ch, Muhlbauer B, Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *Clin Nephrol* 1995;43(suppl 1):s33-s37.
27. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein F: Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992, 3(1):58-65.
28. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM; Freed MI, Miller D, et al: Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney International* 2000(57):1675-1680.
29. Cantley LG, Spokes K, Clark B, Mc Mahon E, Carter J, Epstein FH: Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney International* 1993(44):1217-1223.
30. Ribeiro L, de Assuncao s Silva F, Kurihara RS, Schor N, Mieko E, Higa S. Evaluation of the nitric oxide in the rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney International* 2004;65:589-596.
31. Bakris G.L., Lass N, Gaber A.O., Jones J. D., Burnett J. C. Radiocontrast médium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol. Renal physiology.* 1990;258:F115-F120.
32. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International*, 2005(68): 14-22.
33. [Massy ZA](#), [Nguyen-Khoa T](#). Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management. *J Nephrol.* 2002 Jul-Aug;15(4):336-41).

34. Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2004;1031:204-13.
35. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker C, Davidson C. et al. Pathophysiology of contrast-induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98 (suppl): 14K-20K.
36. Gerlach AT, Pickworth KK. Contrast Medium-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology and prevention. *Pharmacotherapy* 2000;20(5): 540-548.
37. Battenfeld R, Khater AR, Drommer W, Gunzel P, Kaup FJ. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991;26:35-9.
38. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher I.I., Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* (1997) **103** : pp 368-375
39. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E., Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* (2002) **105** : pp 2259-2264.
40. Deray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2602-2606.
41. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol*. 2004;183:6.
42. Brady RB, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995;346:1533-1540.
43. Lameire N, Adam A, Becker C, Davidson C, McCullough P, Stacul F, Tumlin J. Baseline Renal Function Screening. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):21K-26K.
44. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1064-1066.
45. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1416-1420.
46. Dussol B, Morange S, Loudoun A, Auquier P, Borland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006;21:2120-2126.
47. Mueller C, Buerkle G, Buettner H, Petersen J, Perruchoud A, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media. Associated nephropathy. *Arch. Intern Med* 2002; 162:329-336.
48. Stacul F, Adam A, Becker C, Davidson C, Lameire N, McCullough P, Tumlin J. Strategies to reduce the risk of contrast-induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):59K-77K.
49. Malhis M, Al-Bitar S, Zaiat K. The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-induced nephropathy. *Saudi J kidney Dis Transpl*. 2010;21(2):276-283.
50. Huber W, Ilgmann K, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutilsku L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M. Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223:772-779.
51. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U. Prostaglandin E₁: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-49.
52. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, Gkouziouta A, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Cokkios D. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing angiography or intervention. *Circulation* 2009; 120:1793-1799.

53. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W, Prevention of radiographic-contrast-agent- induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180-184.
54. Baker C, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight C. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am. Coll. Cardiol* 2003;41:2114-2118.
55. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): A randomized Comparison of 3 preventive Strategies. *Circulation* 2007; 115:1211-1217.
56. Vogt B, Ferrari P, Schnoizer C, Marti H, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh D, Uehlinger D, Frey F. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J. Med.* 2001;111:692-698.
57. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40.
58. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. Forced Euvolemic Diuresis with manitol and Furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2009;54:602-609.
59. Murphy S, Barret B, Parfrey P. Contrast Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2000 11:177-182.
60. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumblin J, Adam A. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006; 98(suppl):42K-58K.
61. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989 110:119-124.
62. Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Stacul F. et al. High-Risk Situations and procedures. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):37K-41K.
63. Taylor A, Hotchkiss D, Morse R, McCabe J. PREPARED: PREParation for Angiography in Renal Dysfunction. A randomized trial of patient vs Outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114(6):p1570-p1574.
64. Thomson VS, Narayanan K, Singh C. Contrast Induced Nephropathy in urology. *Indian J Urol.* 2009; 25: 437-45.
65. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA. Et al. Nephrotoicity from contrast media: Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195:17-22.
66. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced Nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113; 1799-1806.