



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
DR. IGNACIO CHÁVEZ

**“ASOCIACIÓN ENTRE REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA POR CRITERIO
ANGIOGRÁFICO Y NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE”**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA
JUAN CARLOS BÁMAC ARRIVILLAGA

TUTOR
DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL
Médico Adscrito al Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO DE 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

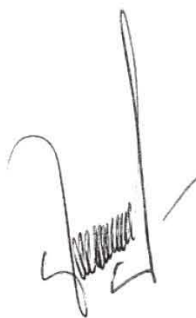
Restricciones de uso

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.



Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

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

Médico Adscrito al Departamento de Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el Gobierno de México, a través de la secretaria de relaciones exteriores.



SRE

SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Definición.....	3
2.2 Epidemiología.....	3
2.3 Patofisiología.....	4
2.4 Factores de riesgo.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. HIPÓTESIS.....	14
5. OBJETIVOS.....	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
8. RESULTADOS.....	19
9. DISCUSIÓN.....	24
10. CONCLUSIONES.....	29
11. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La nefropatía inducida por contraste (NIC) incluye mecanismos de daño hemodinámicos, inflamatorios, oxidativos y humorales locales, no obstante, existe información insuficiente sobre el efecto de los cambios de perfusión miocárdica como condicionante de NIC.

OBJETIVOS: Evaluar la asociación entre NIC y la perfusión coronaria definida por el cambio en el nivel de flujo epicárdico logrado durante la angioplastia (TIMI).

MÉTODOS: Se trata de una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a cateterismo coronario con fines diagnósticos o terapéuticos obtenida por los registros de sala de hemodinamia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el período de 01 de enero 2011 al 31 de diciembre 2011. Se capturaron las variables pre-cateterismo y del procedimiento incluyendo los puntajes TIMI al inicio y final de la angiografía determinando su cambio para cada vaso (tronco de coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha). Se consideró posible perfusión en caso de incremento a TIMI 2 o 3 proveniente de un valor inferior. La NIC fue definida como un incremento del 25% en el valor de creatinina o incremento absoluto de 0.5 mg/dL en un periodo de 48 hrs

RESULTADOS: Un total de 576 pacientes fueron incluidos con una incidencia de NIC en 101 (17.5%) y el requerimiento de diálisis en 14 (2.4%). En general 451 (78%) fueron hombres, la edad fue de 59.3 ± 12.5 años, el filtrado glomerular de 83.2 ± 21.5 ml/min, 84 (14.6%) con filtrado glomerular <60 ml/min, 85 (14.8%) con Insuficiencia cardiaca, 507 (88%) ingresando con síndrome coronario agudo, 195 (33.9%) con cateterismo de urgencia, el volumen de medio de contraste con una mediana de 160 (85.7-250) ml.

En 245 pacientes se encontró TIMI 3 inicial en todos los vasos (grupo control), 83 pacientes con TIMI menor a 3 no lograron perfusión y 248 tuvieron por lo menos un vaso reperfundido. La incidencia de NIC en las categorías anteriores fue de 13.5, 19.3 y 20.6% respectivamente. Dentro de los 248 pacientes reperfundidos, 225 reperfundieron 1 vaso con una incidencia de NIC del 18.2%, y 23 pacientes reperfundieron 2 o 3 vasos con NIC en el 43.5%

En el análisis multivariable para NIC, lograr 2 o 3 vasos reperfundidos mostró un OR de 3.45 (IC95% 1.23-9.67, $p=0.019$), ajustado para edad, género, diabetes, filtrado glomerular, hemoglobina, insuficiencia cardiaca, inestabilidad hemodinámica, cateterismo de urgencia, dislipidemia y volumen de contraste.

CONCLUSIONES: En pacientes sometidos a coronariografía el mayor número de vasos reperfundidos se asoció con mayor incidencia en NIC, independientemente de comorbilidades, estado clínico pre-cateterismo, número de stent y volumen de medio de contraste.

Estos resultados deben ser confirmados en otros estudios, al igual que explorar los mecanismos asociados y el impacto a mediano como a largo plazo en contra parte del beneficio cardiovascular.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

DEFINICIÓN

La nefropatía inducida por contraste (NIC) típicamente se ha definido como la elevación absoluta de la creatinina sérica igual o mayor de 0.5 mg/dl sobre el nivel basal o la elevación relativa de la creatinina sérica igual o mayor a 25% sobre el nivel basal (cuando el valor basal es menor a 1.5 mg/dL) durante las 48 a 72 horas posteriores a la inyección de medio de contraste y en ausencia de otra causa que explique el deterioro en la función renal ⁽¹⁾. Las guías KDIGO de 2012 sugieren que una definición basada en el incremento de más de 1.5 veces de la creatinina sérica y un volumen urinario menor a 0.5ml/kg/h por más de 6 horas o incremento absoluto de 0.3mg/dl en menos de 48 horas, debería ser usada para el diagnóstico de nefropatía por medio de contraste, como es el caso en otras formas de lesión renal aguda. ⁽²⁾ Sin embargo esta definición aún no es constante en las publicaciones internacionales sobre nefropatía por medio de contraste en los últimos 6 años.

EPIDEMIOLOGIA

La nefropatía inducida por contraste ha ido aumentando su frecuencia y se ha descrito como la tercera causa más común de lesión renal adquirida, después de cirugía e hipotensión severa, llegando a ser su incidencia alrededor del 11% de los casos. ⁽³⁾, siendo la angiografía coronaria con o sin intervención coronaria percutánea las asociadas con una mayor incidencia de NIC, esto relacionado principalmente a: a) la inyección intra-arterial del medio, b) las dosis altas utilizadas c) el tipo de pacientes que generalmente son de edad avanzada, con mayores comorbilidades, como enfermedad vascular avanzada, hipertensión arterial de larga evolución, diabetes mellitus y deterioro de la función renal. ⁽⁴⁾

La lesión renal derivada de la administración de medio de contraste usualmente es transitoria, teniendo su pico en el tercer o quinto día y retornando a su basal dentro de los 10 a 14 días, ⁽⁵⁾ sin embargo puede llegar a ser tan severa para requerir diálisis y en algunos casos el daño renal puede ser permanente.

El desarrollo de NIC y el requerimiento de diálisis intrahospitalaria se ha asociado a pobres resultados incluyendo 22 al 36% de mortalidad intrahospitalaria, comparada contra un 1.4 a 7% de aquellos que no desarrollaron NIC. ⁽⁶⁾ El incremento de riesgo de muerte persiste a lo largo del tiempo, con mayor mortalidad al año (37%) y a los 5 años (44.6%), comparado con aquellos pacientes que no desarrollaron NIC, cuyas tasas son de 3.7% y

14.5% respectivamente ($p < 0.0001$).⁽⁷⁾ La tasa de mortalidad al año incluso es mucho mayor en pacientes que desarrollaron NIC y requirieron diálisis (45.2%).⁽⁸⁾ En pacientes con angioplastia primaria por un infarto agudo al miocardio, las mortalidades a corto y largo plazo fueron significativamente mayores en quienes desarrollaron NIC del 16.2% a 30 días y un 23.3% al año comparado con un 1.2 y 3.2% respectivamente en quienes no desarrollaron NIC ($p < 0.0001$).⁽⁹⁾ Además NIC se ha confirmado como un factor predictor independiente de eventos cardiovasculares mayores a 1 año (HR 3.77 $p = 0.004$).⁽¹⁰⁾

La estancia hospitalaria es más prolongada en quienes desarrollan NIC, independientemente de la función renal basal, incrementando de 2.3 a 6.8 días en pacientes con enfermedad renal crónica previa y de 1.8 a 3.6 días en pacientes sin enfermedad renal.⁽¹¹⁾ Lo mismo sucede en paciente con infarto que desarrollaron NIC, tuvieron un mayor tiempo de estancia que fue de 13 ± 7 días comparado con 8 ± 3 días, con una $p < 0.001$.⁽¹²⁾

PATOFISIOLOGÍA

La patogénesis de NIC todavía no es completamente entendida, lo que es claro es que la interacción de múltiples mecanismos ha mostrado ser la causa, la reducción de la perfusión renal, toxicidad celular por diferentes vías y alteraciones tubulares son los mecanismos que se reconocen como los más importantes.

VASOCONSTRICCIÓN - ISQUEMIA

La inyección de medio de contraste es seguida por una inmediata respuesta hemodinámica bifásica, primero: rápido y de corta duración hay vasodilatación con un incremento al flujo sanguíneo renal principalmente hacia la corteza, seguido por una prolongada vasoconstricción, con un incremento de la resistencia vascular intrarrenal, con una reducción del flujo sanguíneo renal, de predominio a nivel medular.⁽¹³⁾ Se ha reportado que hasta 4 horas después de la inyección de medio de contraste específicamente en intervenciones cardíacas, el flujo renal total se ve disminuido hasta en un 50%.⁽¹⁴⁾

Estos cambios hemodinámicos causan una disminución del filtrado glomerular e isquemia renal particularmente a nivel de la medula, la cual en condiciones normales recibe una pequeña concentración de oxígeno, con una presión que oscila de 30 – 40 mmHg, a pesar de su alto consumo local debido a la importante actividad tubular.⁽¹⁵⁾ Fisiológicamente el 80% del total del oxígeno renal se consume por la actividad de la

Na⁺K⁺ ATPasa, por lo tanto deshidratación, hipoperfusión aumentarán la reabsorción de sodio y por ende más consumo de oxígeno y mayor riesgo de hipoxia.

Adenosina, óxido nítrico y prostaglandinas particularmente PGE₂ y PGI₂, mantienen la oxigenación medular, reduciendo el transporte tubular o mejorando el flujo sanguíneo regional o mediante una combinación de ambos, siendo la alteración en este equilibrio la causa de hipoxia medular. ⁽¹³⁾

-Adenosina

La presencia de medio de contraste en el riñón incrementa el transporte tubular, aumentando el metabolismo energético, durante este el ATP es hidrolizado a ADP y a 5'AMP y este es hidrolizado a 5'nucleotidasa y Adenosina, la cual dependiendo el receptor sobre el que actúe causará diferentes efectos, en el receptor A₁ genera vasoconstricción principalmente en la arteriola aferente pero no en la medula, donde el efecto en el receptor A₂ genera vasodilatación dependiente de la generación de óxido nítrico, es por ello que el inicio de vasodilatación puede verse retrasado. ⁽¹⁶⁾

-Endotelina

Se ha demostrado que varios estímulos, dentro de ellos la isquemia, incrementa la concentración plasmática de endotelina y la expresión de sus receptores, lo que genera una vasoconstricción de larga duración. Además el medio de contraste disminuye la expresión endotelial de óxido nítrico sintasa, lo que se correlaciona negativamente con los niveles plasmáticos de óxido nítrico y por ende una mayor vasoconstricción. ⁽¹⁷⁾

-Especies reactivas de oxígeno

Como se ha descrito la administración del medio de contraste aumenta el metabolismo a nivel tubular con mayor hidrólisis de ATP, de igual forma la hipoxia tisular aumenta la hidrólisis de ATP, esta vía conlleva a la disponibilidad de mayor sustrato para la xantina-oxidasa aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno, siendo las más comunes el peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, radicales superóxido, los cuales juegan un rol como moléculas de señal extracelular, favoreciendo la vasoconstricción a través de la expresión de angiotensina II, tromboxano A₂, endotelina-1, adenosina y norepinefrina. ⁽¹⁸⁾

Además los radicales libres reducen la biodisponibilidad del óxido nítrico, ya que existe una reacción entre el superóxido y el óxido nítrico, lo que es seguido de la formación de un oxidante más poderoso el peroxinitrito, el cual causa un mayor daño de las células endoteliales, favoreciendo la hipoxia. ⁽¹⁹⁾

-Prostaglandinas

Se ha demostrado en modelos murinos que después de la administración de medio de contraste se disminuye la síntesis de prostaglandinas, las cuales son sintetizadas en el riñón por acción de la ciclooxigenasa y tienen efectos protectores renales. La prostaglandina E2 interactúa con 4 receptores, el receptor EP1 que vasoconstruye los vasos renales e inhibe la reabsorción en el túbulo colector y contribuye a la natriuresis, el receptor EP2 vasodilata la circulación glomerular y la vasa recta y contrarresta el efecto vasoconstrictor de angiotensina II, catecolaminas y de vasopresina, el receptor EP3 antagoniza la vasopresina estimulando el transporte en el asa de Henle y el túbulo colector y el receptor EP4 dilata los vasos renales y es responsable también del tono glomerular, es por ello que la disminución de la síntesis de prostaglandinas contribuye al daño isquémico. ⁽²⁰⁾

CITOTOXICIDAD

Una vez el medio de contraste alcanza el riñón, puede llegar a producir toxicidad en las células mesangiales. ⁽²¹⁾ Después de ser filtrado se concentra en los túbulos renales por la reabsorción tubular, exponiendo a las células tubulares a un daño directo, caracterizado principalmente disminución de la actividad mitocondrial, incrementó en la producción de adenosina, hipoxantina, deterioro de la proliferación celular e inducción de la apoptosis celular con un incremento en las caspasa 3 y 9, así como proteínas de choque ⁽²²⁾. En condiciones fisiológicas la bomba Na⁺/Ca²⁺, saca el calcio fuera de las células usando el gradiente de concentración alcanzado en la luz tubular, con lo cual se permite una concentración baja de calcio intracelular, sin embargo posterior a la exposición al medio de contraste, se altera de forma transitoria esta condición, desarrollándose un mayor influjo de calcio, aumentando la concentración de calcio condicionando apoptosis, así como isquemia celular. ⁽²³⁾

LESIÓN TUBULAR

El medio de contraste se concentra en la luz tubular secundario a la reabsorción tubular y generalmente cuando existe deshidratación se genera un aumento de la viscosidad intratubular, precipitación con la proteína de Tamm-Horsfall e incremento de la presión intratubular, condicionar la obstrucción tubular y contribuir al daño del epitelio tubular. ⁽²⁴⁾ Este aumento de la presión intratubular puede además reflejarse sobre la presión en la

capsula de Bowman y por la ley de Starling disminuir el gradiente hidrostático de los capilares glomerulares.

Existen otros mecanismos indirectos por medio de los cuales el medio de contraste genera lesión, induce una diuresis osmótica, que en pacientes con hipovolemia activa mecanismos de compensación, se incrementa la actividad re-absortiva de sodio a nivel tubular, aumentando el consumo de oxígeno, condición que se superpone a los constantes estímulos hipóxicos. ⁽¹⁵⁾

En un modelo utilizando células tubulares cultivadas, ya sea el medio de contraste hipoosmolar e isoosmolar disminuyeron el proceso de fosforilación, afectando la expresión de óxido nítrico e indujeron el proceso apoptótico; estas alteraciones tienen efectos deletéreos en los mecanismos de crecimiento, proliferación y supervivencia celular. ⁽²²⁾

FACTORES DE RIESGO

Aunque muchos factores de riesgo se han identificado, diferentes estudios producen resultados conflictivos, no obstante es importante su conocimiento para la estimación del riesgo en pacientes sometidos a coronariografía.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con enfermedad renal crónica, tienen una incidencia para NIC relativamente mayor en el rango de 14.8 a 55%, comparada con aquellos pacientes con un filtrado glomerular mayor de 60ml/min, en quienes el riesgo es de solo del 2 al 5%. ⁽²⁵⁾

Lo anterior se ha considerado secundario a que los pacientes con ERC tienen un sistema antioxidante defectuoso, un incremento en el estrés oxidativo, asociado con inflamación y disfunción endotelial. ⁽⁵⁾

Al menos cada análisis multivariado ha mostrado que la pre-existencia de deterioro de la función renal es un factor independiente de NIC. Usando un modelo de desarrollo para predecir el riesgo de NIC, se encontró que el riesgo es relativamente constante con un nivel de creatinina basal < 1.1 mg/dl e incrementa con niveles > 1.2 mg/dl. ⁽²⁶⁾ En el Minnesota Registry of Interventional Cardiac Procedures, NIC fue diagnosticada en el 22% de los pacientes con creatininas en rango de 2 a 2.9 mg/dl y en 30% en los pacientes con creatinina > 3mg/dl. ⁽⁷⁾

ANEMIA

En múltiples estudios se ha documentado que la anemia es un factor predictor independiente para el desarrollo de NIC, Wen hua Li et al, ⁽²⁷⁾ encontraron en 1,026 pacientes que la incidencia de NIC fue más alta con un 6.3%, en aquellos pacientes con anemia (Menos de 12 g/dl en mujeres y < 13 g/dl para hombres), contra un 2.2% en pacientes sin anemia ($p < 0.01$). Nikolsky et al, ⁽²⁸⁾ encontraron que por cada disminución de un 3% del nivel de hematocrito incremento la probabilidad de desarrollar NIC de un 11 a 23%. La explicación fisiopatológica a esta condición, se basa en la combinación de la vasoconstricción inducida por el medio de contraste, la anemia y los efectos del medio de contraste sobre los eritrocitos como el incremento en su rigidez, relacionados a alteraciones de su citoesqueleto y disminución de su capacidad de deformabilidad, ⁽²⁹⁾ además de que el medio de contraste incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, pudiendo inhibir la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos. ⁽³⁰⁾

DIABETES

Se ha descrito específicamente que glucosa ≥ 124 mg/dl es una condición que incrementa la incidencia de NIC por 2.1 veces comparada con pacientes con glucosa normal en ayuno (11.4% vs 5.5%, $p = 0.032$). ⁽³¹⁾ Así mismo la asociación de diabetes con ERC incrementa el riesgo de NIC comparado con aquellos pacientes con enfermedad renal únicamente. Incluso en pacientes con niveles de creatinina normal, la diabetes ha demostrado ser un factor de riesgo independiente (OR 1.90, IC 1.38-2.61). ⁽³²⁾ En estudios más recientes se ha demostrado que el requerimiento de insulina en este tipo de pacientes, es también un factor de riesgo independiente (OR 1.84; IC 1.36-2.47; $p < 0.001$). ⁽³³⁾

La consideración fisiopatológica se basa que en los pacientes diabéticos hay un incremento de la sensibilidad de los vasos a la adenosina y la endotelina ⁽³⁴⁾ En estudios experimentales en ratas diabéticas se ha documentado un incremento en la síntesis de hormona convertidora de endotelina de 5 hasta 15 veces en las expuestas al medio de contraste ⁽³⁵⁾ y una menor concentración de oxígeno en la corteza y medula renal. ⁽³⁶⁾ Con la generación de hipoxia se contribuye a la formación de radicales libres de oxígeno, los cuales juegan un papel importante en la nefropatía diabética, asociada a un aumento de la actividad de NADPH oxidasa, aumento de la generación mitocondrial de superóxido y disminución de la disponibilidad de óxido nítrico. ⁽³⁷⁾

En el paciente diabético existe enfermedad macro y microvascular, cambios túbulo intersticiales, que comprometen la entrega y difusión del oxígeno.

A pesar de lo ya descrito, los hallazgos no han sido constantes y algunos autores no consideran la presencia de diabetes en ausencia de enfermedad renal como un factor de riesgo para lesión renal inducido por medio de contraste.

FÁRMACOS

El uso de otras drogas puede representar un factor de riesgo para NIC. Esto indudablemente es el caso cuando se utilizan fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos (los cuales tienen un efecto neurotóxico directo), amfotericina (causa disfunción tubular distal, deterioro de la concentración urinaria), ciclosporina (causa vasoconstricción de la arteriola aferente y aumenta la producción de radicales libres) cisplatino (se une a los grupos sulfhídricos los cuales son esenciales para un adecuado funcionamiento enzimático).⁽³⁸⁾ También el uso de antiinflamatorios no esteroideos, representan un importante factor de riesgo, por la inhibición de la propiedad vasodilatadora de las prostaglandinas.

Con respecto al uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina, se ha considerado que también representan un factor de riesgo, al menos de acuerdo con algunos autores, sin embargo a este respecto hasta el momento las opiniones son contradictorias. Algunos autores han descrito un efecto protector, bajo la consideración que la angiotensina II es un péptido efector importante en el rol de controlar la homeostasis como un vasoconstrictor. Rim y colaboradores encontraron un incremento en la incidencia de NIC entre aquellos pacientes que utilizaron IECA o ARAII comparado con aquellos que no utilizaron (11.4% vs 6.3%, $p < 0.001$).⁽³⁹⁾ Al contrario Gupta et al, investigaron el rol de captopril en NIC y documentaron que en aquellos pacientes que recibieron captopril 25mg tres veces al día por tres días, redujeron el desarrollo de NIC en un 79%.⁽⁴⁰⁾

EDAD

La edad avanzada > de 75 años, representa un factor predisponente para NIC, (Marenzi et al. OR 5.28; IC 1.98 a 14.05; $p=0.0009$),⁽¹²⁾ la razón de este mayor riesgo se considera multifactorial, incluyendo la función renal relacionada a la edad, comorbilidades de larga evolución como diabetes mellitus e hipertensión arterial, la presencia de arteriosclerosis y

enfermedad vascular con compromiso periférico, coronario y cerebral, ⁽⁵⁾ además del tratamiento crónico con IECA y ARAII. ⁽¹⁾

HIPERURICEMIA

La hiperuricemia ha sido recientemente identificada como un factor de alto riesgo para NIC, como evidenció Toprak et al, (OR 4.71, p=0.019), además de ser un factor para la incidencia de enfermedad coronaria multivaso (OR 3.59, p= 0.032).⁽⁴¹⁾ Se ha documentado que la hiperuricemia se acompaña de aumento en la síntesis de especies reactivas de oxígeno, inhibición del efecto del óxido nítrico ⁽⁴²⁾ incremento en los niveles de endotelina-1, activación del sistema renina-angiotensina, ⁽⁴³⁾ y como un mecanismo adicional para la patogénesis de NIC a través de su precipitación intratubular. ⁽⁴⁴⁾

MEDIO DE CONTRASTE

-Tipo

El medio de contraste puede ser categorizado en base a su osmolalidad en: hiperosmolar (aproximadamente 1200mOsm/Kg), hipoosmolar (600 a 800 mOsm/Kg) e isoosmolar (290 mOsm/Kg). Nuevos medios de contraste con baja osmolalidad han sido introducidos y ha aumentado su uso en la práctica clínica durante las últimas dos décadas en el esfuerzo de reducir los efectos negativos de la osmolalidad en los cambios hemodinámicos renales y en la incidencia de NIC. ⁽⁴⁵⁾ Sin embargo hay un debate si existe una sustancial diferencia entre los medios iso e hipoosmolar. En un metaanálisis de 2,727 pacientes en quienes se utilizó medio de contraste isoosmolar, este fue asociado con una menor incidencia de NIC comparado con el medio de contraste hiposomolar. ⁽⁴⁶⁾ En otro metaanálisis de 23 estudios aleatorizados controlados, no existió una diferencia en el riesgo relativo de desarrollar NIC comparando medio de contraste hipoosmolar e isoosmolar, así tampoco existió diferencia en pacientes de alto riesgo. ⁽⁴⁷⁾ En un análisis aleatorizado multicentrico donde se incluyó 50,000 pacientes con procedimientos coronarios ya sea con isoosmolar o hipoosmolar, la incidencia de lesión renal fue mayor en quienes recibieron el medio de contraste isoosmolar, ⁽⁴⁸⁾ sin embargo esto se debe tomar con precaución ya que como documentó Giuseppe Biondi-Zoccai en un metaanálisis el perfil de seguridad es variable entre estos subgrupos. ⁽⁴⁹⁾ Por lo que con los datos disponibles existe una clara discrepancia y una incapacidad para demostrar una clara superioridad de un tipo de medio de contraste.

-Volumen

Se ha demostrado ampliamente que la cantidad de medio de contraste utilizado es otro factor de riesgo asociado, incluso dosis pequeñas de medio de contraste (<100ml) pueden resultar en NIC y conllevar a la necesidad de diálisis en pacientes con enfermedad renal crónica,⁽⁵⁰⁾ y se ha documentado que por cada incremento de 100ml en el volumen del medio de contraste incrementa la probabilidad de NIC en un 30%.⁽⁵¹⁾ Recientes estudios han utilizado métodos independientes de predecir el riesgo de NIC considerando el volumen de medio de contraste (VMC) y la función renal, encontrando que las relaciones VMC/TFG con un punto de corte ≥ 2.39 o VMC/Aclaramiento Cr con un punto de corte ≥ 3.7 son predictores independientes para el desarrollo de NIC.^(52,53)

-Vía de administración

Muchos estudios han demostrado que la administración intravenosa de medio de contraste es de menor riesgo que la administración intra-arterial, ya que con esta última se puede alcanzar una mayor concentración intrarenal.⁽⁵⁴⁾ El Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology realizó una revisión sistemática de las publicaciones de 1996 a 2010 y evaluó la incidencia de NIC comparando la administración intravenosa versus la intra-arterial, el comité declaró que el riesgo de NIC fue menor después la administración intravenosa que de la intra-arterial y solo los pacientes con filtrado menor a 45ml/min tuvieron riesgo posterior a la administración intravenosa.⁽⁵⁵⁾ La potencial explicación se atribuyó al hecho que en los procedimientos intravenosos el medio de contraste se diluye en el torrente sanguíneo y lentamente alcanza la vasculatura renal y en la administración intra-arterial el medio de contraste es mínimamente diluido y alcanza rápidamente los riñones. La discrepancia observada incluso con el mismo medio de contraste, sugiere que existe una interacción entre la ruta de administración, las propiedades físico químicas del medio de contraste, los procedimientos y la población de estudio. Los pacientes que requieren administración intra-arterial probablemente tiene comorbilidades clínicas relevantes que per se amplifiquen el riesgo de lesión renal aguda. Finalmente el estado de hidratación del paciente puede jugar también un papel confusor.

CARDIOVASCULAR

-Infarto agudo

Como se ha sugerido el desarrollo de NIC es resultado de múltiples mecanismos siendo uno de ellos el compromiso hemodinámico e hipoperfusión tisular, que puede estar

condicionado por un deterioro agudo del funcionamiento miocárdico, en el contexto de un de un infarto agudo, en cuyos pacientes se ha documentado un riesgo significativamente mayor de NIC e incluso de llegar a requerir diálisis (HR 2.76; IC 95 % 1.61 - 4.73, $p < 0.001$).⁽⁵⁶⁾ Principalmente en aquellos cuyo tiempo a la reperfusión es >6 h (OR 2.51, IC 95% 1.01 to 6.16; $p = 0.04$).⁽¹²⁾

-Inestabilidad hemodinámica.

La inestabilidad hemodinámica, como hipotensión periprocedimiento o uso de un balón de contrapulsación intraaórtico, son factores de riesgo para el desarrollo de NIC, por incremento en la probabilidad de isquemia renal, tal y como documentó Marenzi et al, con un OR 15.51 (IC 4.65 to 51.64; $p < 0.0001$).⁽¹²⁾

Insuficiencia cardíaca

De igual forma se ha demostrado que pacientes con falla cardíaca congestiva, principalmente aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<40\%$, tienen mayor predisposición al desarrollo de NIC, Stylianos et al, encontraron que en pacientes con deterioro de la función miocárdica, la incidencia de NIC fue mayor comparada con aquellos pacientes sin deterioro (20% vs 8%, $p = 0.002$).⁽¹⁰⁾

-Disfunción diastólica

Existe otro grupo de pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo compensatoria, así como los que presentan proliferación patológica, calcificación, depósito de fibrina, que genera rigidez del ventrículo izquierdo y por consiguiente disfunción diastólica. Hyang Mo Koo et al, evaluaron la asociación entre disfunción diastólica y el riesgo de desarrollar NIC y encontraron que aquellos pacientes con esta condición tuvieron un OR 2.57, $p = 0.035$ para desarrollar NIC.⁽⁵⁷⁾

-Reperfusion

Durante 2 décadas, el objetivo de la terapia de reperfusión en los pacientes con Infarto agudo con elevación del ST ha sido la restauración de un flujo epicárdico. El grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ha categorizado el flujo coronario epicárdico en cuatro grados (0-3) para estandarizar la caracterización angiográfica de la reperfusión. La restauración del flujo epicárdico en pacientes con Infarto agudo al miocardio con elevación del ST se asocia con mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad.⁽⁵⁸⁾ Sin embargo hasta el momento no se han realizado estudios para conocer si existe una relación entre el objetivo de alcanzar reperfusión y la NIC.

JUSTIFICACIÓN

La nefropatía inducida por contraste es una causa importante de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, principalmente en pacientes sometidos a procedimientos angiográficos coronarios. A pesar de las medidas de prevención que se utilizan para mitigar el riesgo, la incidencia sigue siendo alta, es por ello que se vuelve de vital importancia mejorar el conocimiento de los factores de riesgo relacionados, para así poder dirigir medidas tanto diagnósticas como terapéuticas efectivas a la población de mayor riesgo.

Durante las dos últimas décadas, el objetivo de la terapia de reperfusión en los pacientes con Infarto agudo con elevación del ST ha sido la restauración de un flujo epicárdico, lo que se asocia con mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad, sin embargo hasta el momento no existe información suficiente si los cambios relacionados a la reperfusión pueden ser una condicionante para el desarrollo de NIC.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la reperfusión miocárdica y el desarrollo de nefropatía inducida por medio de contraste?

HIPÓTESIS NULA

No existe asociación entre la reperfusión miocárdica y el desarrollo de nefropatía inducida por medio de contraste.

OBJETIVOS

PRIMARIO

- Evaluar la asociación entre nefropatía inducida por medio de contraste y la reperfusión coronaria definida por el cambio en el nivel de flujo logrado durante la angioplastia.

SECUNDARIO

- Determinar variables significativas para el desarrollo de NIC dentro de los grupos de reperfusión.
- Analizar la incidencia de nefropatía por medio de contraste según el número de vasos reperfundidos.
- Analizar la incidencia de nefropatía por medio de contraste según el uso o no de stent, así como con el número empleado.

MATERIAL Y MÉTODOS

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 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 procedimiento de tipo coronariografía ya sea diagnóstica o terapéutica intrahospitalaria

Criterios de exclusión

- Pacientes con sustitución renal crónica previa (Hemodiálisis o Diálisis peritoneal).
- Pacientes con procedimientos diferentes a coronariografía.
- Pacientes sometidos a procedimientos ambulatorios o de corta estancia.

Criterios de eliminación

- No contar con información requerida para los puntajes
- Falta de valores de creatinina dentro de las 72 hrs posterior al procedimiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes sometidos a procedimiento de cateterismo coronario, en sala de hemodinamia, durante su hospitalización, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, institución pública de enseñanza especializada de tercer nivel, no afiliada a seguridad social, que recibe pacientes referidos de cualquier parte del país.

La captura de datos se llevó a cabo de manera retrospectiva en el periodo comprendido del 1º de enero del 2011 al 31 diciembre 2011.

Las características clínicas, bioquímicas basales, se obtuvieron a través del expediente clínico tomando la definición original para cada una de ellas.

Los estudios bioquímicos iniciales fueron en general tomados 24 horas antes del procedimiento.

El estudio eco cardiográfico de los pacientes fue tomado entre 24-48 horas posteriores a su ingreso.

Los pacientes recibieron como protocolo de nefroprotección hidratación con Solución Salina al 0.9% 1 ml/Kg/hr y en caso de disfunción ventricular izquierda 0.5 ml/Kg/hr, iniciando 12 horas antes del procedimiento y continuando 12 horas posterior al mismo; además de N-acetilcisteína 1200 mg cada 12 horas, durante 48 horas, iniciando 24hrs horas antes al procedimiento.

Durante el cateterismo se describió por el equipo de hemodinamia las características del procedimiento incluyendo los puntajes TIMI al inicio y final de la angiografía determinando el cambio para cada vaso (tronco de coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha), quedando plasmados los resultados de forma rutinaria en un informe disponible en el expediente clínico.

Para conocer el efecto de la reperfusión se dividieron a los pacientes en tres grupos: Los controles que fueron aquellos pacientes con flujo TIMI 3 inicial y al final del procedimiento en todos los vasos y se les llamó *Controles*, el siguiente grupo fue el de *No reperfundidos* que se trató de aquellos con flujos TIMI iniciales 0-1 en los que no existió cambio en el flujo TIMI y el último grupo el de *Reperfundidos* que se trató de aquellos que alcanzaron posterior al procedimiento flujos TIMI 2 o 3 siempre y cuando los flujos iniciales fuesen menores.

Se evaluaron los niveles de creatinina según su disponibilidad a las 24, 48 y 72 horas posteriores al procedimiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

-Nefropatía inducida por contraste:

Incremento absoluto en la creatinina basal de 0.5mg o de > 25% a las 48 a 72hrs después de la exposición a medio de contraste.

La creatinina sérica basal: a) Medición mínima dentro de los 3 meses previos a procedimiento, b) Creatinina pre intervención.

-Reperfusion por criterio angiográfico:

Alcanzar flujos TIMI 2 ó 3, siempre y cuando los flujos previos fuesen menores.

Grado de Flujo epicárdico - TIMI, (Interpretación posterior a tres latidos):

0: Ausencia de flujo anterógrado tras el punto de oclusión.

- 1: El contraste atraviesa el área de obstrucción, sin llegar a opacificar toda la longitud de la arteria al final de la inyección.
- 2: El contraste opacifica toda la arteria, pero de forma notablemente más lenta que en las arterias no causantes o en la zona proximal a la obstrucción de la misma arteria.
- 3: Flujo anterógrado y vaciado de contraste similar a los de las arterias no causantes o a la zona proximal de la obstrucción de la misma arteria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

No existe cálculo de tamaño de muestra, ya que se trata del análisis del total de la población elegible. Las variables cuantitativas son expresadas en media $\pm$ desviación estándar o en mediana con percentil 25-75% según su distribución.

Se emplearon las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas son expresadas en proporciones.

Se realizó prueba de Chi-cuadrada para comparar la proporción de pacientes con NIC entre los grados de reperfusión. La comparación de factores cuantitativos entre pacientes con y sin NIC se llevó a cabo con prueba T de Student o con U de Mann Whitney según su distribución.

Las diferencias fueron consideradas significativas con $p < 0.05$.

Se introdujeron en el análisis multivariado aquellas variables significativas en el univariado para el desenlace, o aquellas con particular relevancia.

Se realizó modelo de regresión logística para el desenlace de NIC teniendo como variable independiente el grupo de reperfusión y controlando para otras variables independientes significativas como factores de riesgo para NIC en un modelo Enter, manteniendo una relación evento-parámetro 10 a 1.

El paquete estadístico empleado fue SPSS versión 16.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES

Un total de 576 pacientes fueron incluidos de los cuales 451 (78%) fueron hombres, la edad fue de 59.3 ± 12.5 años, 217 (37.7%) fueron paciente diabéticos, 299 (51.9%) hipertensos, la creatinina inicial de 0.9 (0.8-1.1) mg/dl, el filtrado glomerular inicial de 83.2 ± 21.5 ml/min, 84 (14.6%) tuvieron filtrado glomerular <60 ml/min, 85 (14.8%) con Insuficiencia cardiaca, 65 (11.2%) con antecedente de cardiopatía isquémica, 507 (88%) ingresaron con síndrome coronario agudo y 276 (47.9%) con elevación del segmento ST y 195 (33.9%) con cateterismo de urgencia. (Tabla 1).

INCIDENCIA DE NIC Y RESULTADOS CLÍNICOS

La incidencia de NIC fue en 101 pacientes (17.5%) y el requerimiento de diálisis en 14 (2.4%). Los pacientes que desarrollaron NIC tuvieron mayor edad 62 ± 12.1 años vs 58.6 ± 12.1 años ($p= 0.003$), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue menor 45 (35-55)% vs 50 (43-55)% ($p= 0.002$), un mayor porcentaje fue sometido a cateterismo de urgencia 43.6% vs 31.7% ($p=0.021$), los niveles de glucosa fueron mayores 130(101-169) vs 112 (95-146) mg/dl ($p=0.016$), el porcentaje de pacientes en choque y que utilizó balón de contrapulsación intra-aórtico fue mayor 9.9% vs 3.4% ($p=0.004$), los niveles de hemoglobina fueron menores 13 ± 2.1 vs 14.1 ± 1.94 g/dl ($p= 0.001$) y el volumen de medio de contraste fue mayor 185 (100-260) vs 155 (84.5 -240) ml ($p= 0.021$). (Tabla 1).

TABLA No. 1 CARACTERÍSTICAS PRE CATETERISMO

Características	Total N=576 Media ± SD Mediana (25-75 th)	Sin NIC n=475 (82.5%) Media ± SD Mediana (25-75 th)	Con NIC n=101 (17.5%) Media ± SD Mediana (25-75 th)	p
Masculino (%)	451 (78.3)	378 (79.6)	73 (72.3)	0.124
Edad (años)	59.3 ± 12.5	58.6 ± 12.1	62 ± 12.1	0.003*
Índice de masa corporal	27.3 (25.1-29.7)	27.3 (25-29)	27.2 (25-30)	0.75
Diabetes mellitus 2 (%)	217 (37.7)	171 (36)	46 (45.5)	0.068
Hipertensión arterial (%)	299 (51.9)	244 (51.4)	57 (56.4)	0.298
PA. Sistólica (mmHg)	124 ± 18.5	123.7 ± 16.9	127 ± 24.4	0.123
PA. Diastólica (mmHg)	76 ± 11.5	75.9 ± 10.9	78.06 ± 13.7	0.158
PA. Media (mmHg)	92 ± 12.9	91.9 ± 12	94.6 ± 16.5	0.122
Fracción de eyección VI	50 (40-55)	50 (43-55)	45 (35-55)	0.002*
Insuficiencia Cardíaca (%)	85 (14.8)	75 (15.8)	10 (9.9)	0.133
Ant. Cardiopatía Isq. (%)	65 (11.2)	50 (10.5)	15 (14.9)	0.207
Síndrome Coronario A. (%)	507 (88)	413 (86.9)	94 (93.1)	0.094
Choque cardiogénico (%)	18 (3.1)	13 (2.7)	5 (5.0)	0.191
Creatinina pre CTT (mg/dl)	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.07)	0.9 (0.9-1.2)	0.711
Cateterismo Urg. (%)	195 (33.9)	151 (31.8)	44 (43.6)	0.021*
CKD-EPI (ml/min)	86.3 (70.1-99.2)	86 (72-98)	84.4 (57-102)	0.224
Glucosa (mg/dl)	113 (96-153)	112 (95-146)	130 (101-169)	0.016*
BCIA (%)	15 (2.6)	7 (1.5)	8 (7.9)	0.001*
BCIA + Choque (%)	26 (4.5)	16 (3.4)	10 (9.9)	0.004*
Hemoglobina (g/dl)	13.9 ± 2.01	14.1 ± 1.94	13 ± 2.1	0.001*
Colesterol (mg/dl)	156 (129-186)	156 (130-186)	153 (129-186)	0.872
HDL (mg/dl)	34 ± 8.06	33.8 ± 7.79	34 ± 9.13	0.056
Medio de contraste (ml)	160 (85.7-250)	155 (84.5-240)	185 (100-260)	0.021*

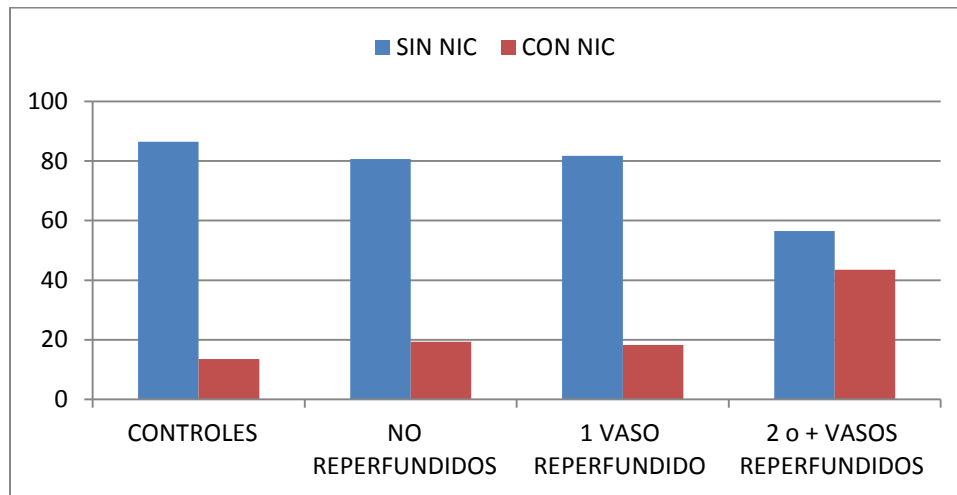
*Diferencia estadísticamente significativa

INCIDENCIA ENTRE GRUPOS (Según criterio de perfusión)

Al grupo control pertenecieron 245 pacientes, al grupo de No reperfundidos 83 pacientes y al de Reperfundidos 248 pacientes. La incidencia de NIC en las categorías anteriores fue de 13.5, 19.3 y 20.6% respectivamente.

Dentro de los 248 pacientes reperfundidos, 225 reperfundieron 1 vaso con una incidencia de NIC del 18.2%, y 23 pacientes reperfundieron 2 o 3 vasos con NIC en el 43.5%. (p<0.05) (Grafico No.1).

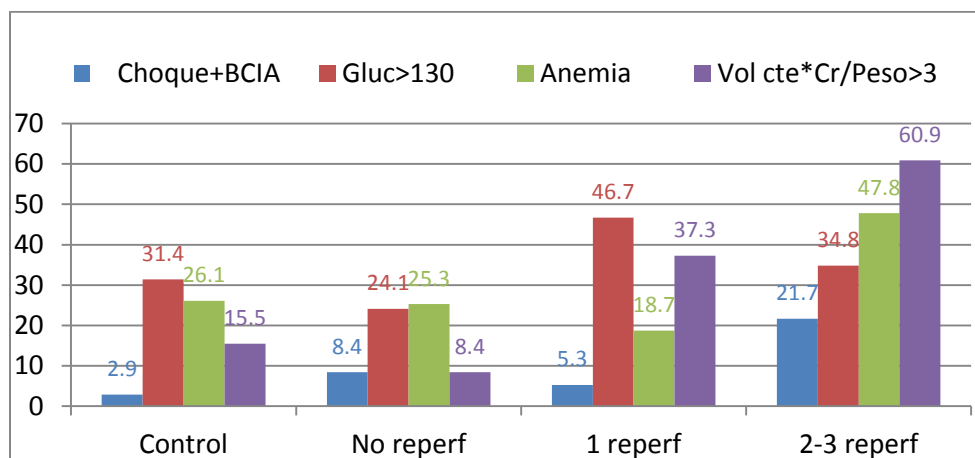
GRAFICA No. 1 INCIDENCIA DE NIC POR GRUPOS



VARIABLES SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS (Según criterio de reperfusión)

Aquellos pertenecientes al grupo de reperfundidos fueron los que presentaron el porcentaje más alto de las variables significativas para el desarrollo de NIC y en específico el sub-grupo de reperfusión de 2 a 3 vasos. Siendo las variables la presencia de Choque más uso de balón de contrapulsación intra-aórtico, anemia y una relación volumen de medio de contraste por creatinina entre peso mayor a 3. En el caso de glucosa mayor a 130mg/dl se presentó con un porcentaje más alto en el grupo de 1 vaso reperfundido. ($p < 0.001$ para todas las comparaciones) (Grafica No. 2).

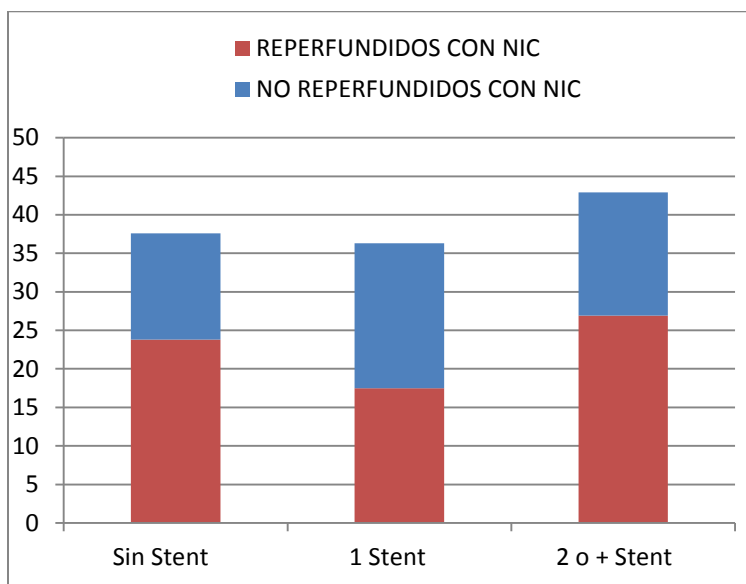
GRAFICA No. 2 VARIABLES SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS



INCIDENCIA ENTRE GRUPOS (Según reperfusión y número de stent)

De los 260 pacientes que no emplearon stent, la incidencia de NIC fue de 13% en el grupo de no reperfusión contra 23.8% con reperfusión. De entre 224 pacientes que emplearon un stent la incidencia de NIC fue de 18.8% en el grupo de no reperfusión contra 17.5% en el grupo con reperfusión. Finalmente 92 pacientes emplearon 2 o más stent, de entre los cuales 16% presentaron NIC en el grupo de no reperfusión, contra 26.9% en el grupo con reperfusión. ($p < 0.05$). (Grafica No. 3)

GRAFICA No. 3 INCIDENCIA DE NIC EN BASE A REPERFUSIÓN Y NUMERO DE STENT



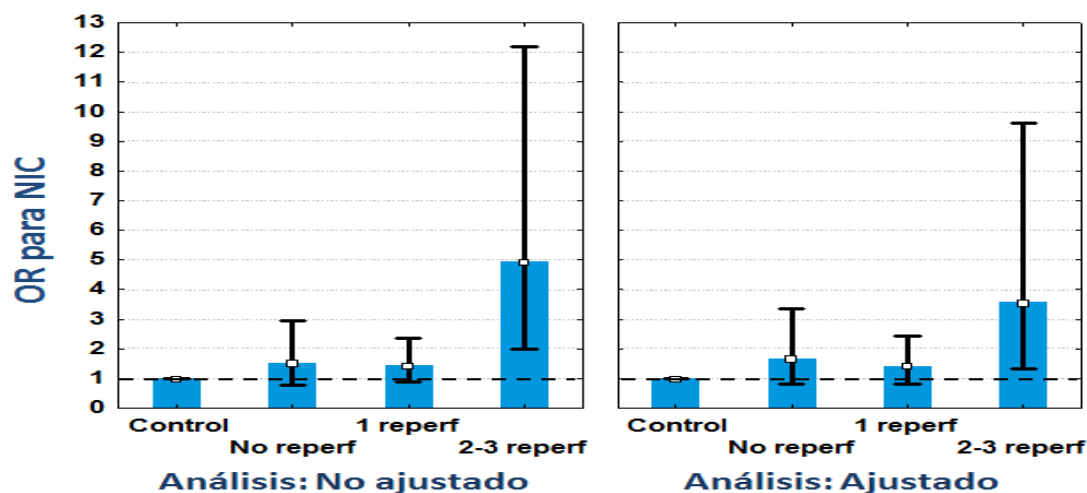
ANÁLISIS MULTIVARIADO

En el análisis multivariable para NIC, lograr 2 o 3 vasos reperfundidos mostró un OR de 3.45 (IC95% 1.23-9.67, $p = 0.019$), ajustado para edad, género, diabetes, filtrado glomerular, hemoglobina, insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica, cateterismo de urgencia, dislipidemia y volumen de contraste. No lograr reperfusión en vasos afectados no mostró incremento significativo en NIC comparado con el grupo de referencia. (Tabla 2).

TABLA No. 2 ANÁLISIS MULTIVARIADO CON REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA NIC

	B	S.E.	Wald	df	p	OR	IC 95%	
<i>Cateterismo urgente</i>	0.611	0.244	6.281	1	0.012	1.841	1.142	2.968
Vol Cte*Cr/peso >3	0.033	0.293	0.013	1	0.911	1.033	0.582	1.835
<i>CKD-EPI <60</i>	0.803	0.325	6.114	1	0.013	2.233	1.181	4.221
FEVI <35	0.399	0.334	1.433	1	0.231	1.491	0.775	2.871
Edad>65	0.352	0.256	1.892	1	0.169	1.423	0.861	2.351
<i>Anemia</i>	0.658	0.266	6.124	1	0.013	1.931	1.147	3.251
<i>HDL <35</i>	0.539	0.239	5.065	1	0.024	1.716	1.072	2.745
Glucosa >130	0.471	0.246	3.658	1	0.056	1.602	0.988	2.596
<i>Choque + BCIA</i>	0.898	0.439	4.196	1	0.041	2.457	1.039	5.805
Control			6.307	3	0.098			
No reperfusión	0.479	0.364	1.731	1	0.188	1.614	0.791	3.296
1 vaso reperfundido	0.327	0.282	1.342	1	0.247	1.386	0.798	2.411
<i>2-3 reperfundidos</i>	1.238	0.526	5.532	1	0.019*	3.449*	1.229	9.677
Intercepto	-3.136	0.444	49.773	1	0.001	0.043		

GRAFICA No. 4 RIESGO PARA NIC ENTRE GRUPOS



DISCUSIÓN

En la presente cohorte retrospectiva la incidencia de nefropatía inducida por contraste fue del 17.5% un tanto mayor de lo que describe la mayoría de la literatura, sin embargo es de tomar en consideración que en la totalidad de los pacientes la exposición al medio de contraste estuvo en relación a coronariografía y en el 88% relacionado a un síndrome coronario agudo y como se ha descrito es en esta población en la que se ha reportado una mayor incidencia de NIC, ⁽⁴⁾ esto relacionado a condiciones hemodinámicas propias de un síndrome coronario agudo, ⁽¹²⁾ las comorbilidades asociadas, la dosis y ruta de administración del medio de contraste. ^(51,54)

El interés del estudio fue conocer la asociación entre NIC y la reperfusión coronaria, esperándose un potencial beneficio por los efectos cardiovasculares al alcanzar la revascularización, sin embargo se documentó en el grupo de reperfusión una mayor incidencia de NIC específicamente en aquellos en quienes se logró reperfusión de 2 a 3 vasos, fue también en este mismo grupo en el que se presentaron los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de NIC, pero a pesar de estos en el análisis multivariado el lograr reperfundir 2-3 vasos se mostró como un factor de riesgo independiente con un OR de 3.45 (IC95% 1.23-9.67, p=0.019).

Consideramos estos hallazgos están relacionados al fenómeno isquemia-reperfusión.

Se ha demostrado en estudios experimentales que la administración del medio de contraste genera diferentes respuestas hemodinámicas en la microcirculación coronaria, ^(59,60) Elizabeth Baile por ejemplo demostró en un modelo porcino que tras la administración de medio de contraste hiperosmolar e hiposomolar, así como iónico y no iónico causaron una disminución en la resistencia vascular coronaria y un incremento en el flujo coronario, pudiéndose el flujo mantenerse elevado 11 a 23 minutos después de detener la infusión, ⁽⁶¹⁾ así también se ha demostrado que la inyección simple induce daño en las células endoteliales arteriales, genera daño tisular oxidativo, incrementa la viscosidad, favorece la agregación plaquetaria y acumulación de fibrina en la superficie del vaso, formando microtrombos y disfunción microvascular coronaria. ^(62,63) Es claro que si efectos citotóxicos y microcirculatorios han sido observados en el riñón, no se pueden excluir que estos mismos puedan ocurrir en la circulación coronaria, en la cual el medio de contraste es inyectado directamente. En este sentido es entonces posible considerar que el medio de contraste contribuye al fenómeno de isquemia-reperfusión a nivel del miocardio.

REPERFUSIÓN

Aunque la reperfusión miocárdica es esencial para salvar el miocardio, esta en sí misma puede producir lesión miocárdica y muerte de los cardiomiocitos, un fenómeno conocido como lesión miocárdica por reperfusión, siendo los factores implicados la embolización de partículas desbridadas, secreción de factores vasoconstrictores, trombogénicos, inflamatorios ⁽⁶⁴⁾ e incluso porque no decir por efectos del medio de contraste. En estudios experimentales se ha descrito que posterior a la reperfusión miocárdica hay una sobrecarga de calcio, el cual que en conjunto con el estrés oxidativo inducen disfunción del retículo sarcoplásmico, resultando en hipercontractura del cardiomiocito y apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, ⁽⁶⁵⁾ este poro es un canal del interior de la membrana mitocondrial, que se mantiene cerrado durante el periodo de ischemia, sin embargo en los primeros minutos de la reperfusión en respuesta a la sobrecarga de calcio, restauración del pH, estrés oxidativo y depleción de ATP, se abre generando desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e induciendo la muerte del cardiomiocito. ⁽⁶⁶⁾ En este proceso de estrés oxidativo se reduce la disponibilidad de óxido nítrico y de sus efectos cardioprotectores, que incluyen la inhibición de la acumulación de neutrófilos, inactivación de radicales superóxido y mejoría del flujo coronario. ⁽⁶⁷⁾ Se ha descrito que una vez generada la lesión endotelial y del cardiomiocito se produce la secreción de factores quimiotácticos que atraen neutrófilos dentro de la zona del infarto en las primeras 6 horas de la reperfusión miocárdica, causando edema vascular y secreción de enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno. ⁽⁶⁸⁾

Estos fenómenos claramente se ha documentado tienen un reflejo clínico, estudios experimentales en animales fueron los primeros en describir arritmias ventriculares relacionadas con la reperfusión, ⁽⁶⁹⁾ así como alteraciones en el comportamiento miocárdico conocido como miocardio aturrido que es una condición que resulta posterior a la reperfusión, producto del estrés oxidativo y al aumento de la sobrecarga de calcio en el miocardio, ⁽⁷⁰⁾ también se ha descrito deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y alteración de su remodelamiento, con peores resultados a corto y largo plazo. ⁽⁶⁴⁾ Este compromiso ventricular, se reflejan en alteraciones hemodinámicas que sin duda contribuyen al desarrollo de nefropatía por contraste, sin embargo en nuestra cohorte no parecen ser estas condiciones las que expliquen el mayor riesgo de NIC, ya que solo el 9.9% de los que desarrollaron NIC presentaron datos clínicos que pudieran estar relacionados (choque cardiogénico, uso de balón de contrapulsación intra-aórtico), por lo que debe de existir otro mecanismo que explique este fenómeno. En este contexto

debemos de recordar que la lesión renal aguda debe considerarse multifacética y hacer notar que durante el evento de lesión por reperfusión se liberan componentes de daño celular, estos patrones moleculares también conocidos como alarminas o DAMPs por sus siglas en inglés, ⁽⁷¹⁾ alcanzan la circulación sistémica y ante el hecho de que el riñón recibe el 20% del gasto cardiaco y filtra alrededor de 120 -150ml de plasma cada minuto lo expone continuamente a estos mediadores, los cuales una vez alcanzan las células del epitelio tubular a través del filtrado glomerular o por medio de los capilares peri tubulares, se unen a receptores de reconocimientos de patrones, (Receptores Toll-like, Nod-like y RIG-I-like) ⁽⁷²⁾ que inician una respuesta inflamatoria que incluye los componentes humoral y celular, primariamente con la producción de citocinas y quimiocinas, principalmente IL-6, 8, 18, TNF- α , IFN- γ , MCP-1, ICAM-1, P-selectina ⁽⁷³⁾ que promueven la quimiotaxis y activación de células de la respuesta inmune innata como células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos, ⁽⁷⁴⁾ que perpetúan el proceso inflamatorio local, resultando en daño a las células del epitelio tubular a través de infiltración celular, trastornos microcirculatorios (vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular, adhesión de leucocitos, plaquetas y formación de microtrombos), ⁽⁷⁵⁾ alteración del metabolismo mitocondrial, afectando la fosforilación oxidativa, favoreciendo la formación de radicales libres de oxígeno, disminuyendo la transcripción de proteínas mitocondriales, así como la producción de trifosfato de adenosina, conduciendo al arresto del ciclo celular y a la apoptosis. ⁽⁷⁶⁾ Además por el proceso inflamatorio local se altera la capacidad reabsortiva tubular, se incrementa la entrega de NaCl a la macula densa, lo que activa el fenómeno de retroalimentación túbulo-glomerular que disminuye la presión hidrostática en el glomérulo deteriorando el filtrado glomerular. ⁽⁷⁷⁾

ENFERMEDAD MULTIVASO

El fenómeno de reperfusión y aumento en la incidencia de NIC se presentó únicamente en aquellos que lograron reperfusión en 2 a 3 vasos, condición que parece relacionada a la magnitud de la lesión por reperfusión.

En un estudio por Min Zhang y colaboradores en pacientes sometidos a angioplastia electiva, documentó que aquellos pacientes que presentaron elevación de las troponinas como reflejo de mionecrosis posterior a la angioplastia, tenían enfermedad arterial coronaria más extensa, teniendo mayor incidencia de 3 vasos afectados (43 vs 25%, $p=0.012$), así como de múltiples vasos (18.9 vs 8.8%, $p= 0.045$), con Gensini score significativamente mayor (112 ± 65 vs 88 ± 71 $p=0.024$), con lesiones coronarias objetivos de tratamiento mayor (4.2 ± 1.5 vs 3.1 ± 1.7 , $p<0.001$), con mayor número de stents

implantados (2.3 ± 1.3 vs 3.2 ± 1.3 , $p < 0.001$), así como un mayor volumen de medio de contraste (212 ± 62 vs 176 ± 59 ml, $p < 0.001$).⁽⁷⁸⁾

En este mismo grupo de pacientes es donde existen hallazgos controversiales en la literatura, sobre el beneficio de tratar las lesiones adicionales, no causantes del evento agudo. En meta-análisis sobre el tratamiento multivaso se ha demostrado una reducción de infarto recurrente (RR 0.41, IC 95% 0.23-0.75, $p = 0.004$) y una disminución en la mortalidad total (OR 0.74, IC 95% 0.65-0.85, $p < 0.01$),⁽⁷⁹⁾ sin embargo cuando el tratamiento multivaso se llevó a cabo en la coronariografía índice la mortalidad intrahospitalaria aumento (OR 1.35, IC 95% 1.19-1.54, $p < 0.001$),⁽⁸⁰⁾ atribuyendo el fenómeno a la posibilidad de condicionar eventos coronarios adversos, aumentar riesgos ante el estado pro-inflamatorio y pro-trombótico del paciente, comprometer el estado hemodinámico de forma innecesaria, realizar un procedimiento más extenso con mayor carga de medio de contraste, más sin embargo hasta el momento sin una condición causal claramente identificada.

OTROS FACTORES DE RIESGO

La población que desarrollo NIC presentaba factores de riesgo ya conocidos, la edad fue mayor, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor, mayor porcentaje de inestabilidad hemodinámica, niveles de glucosa mayor, niveles de hemoglobina menor y mayor cantidad de medio de contraste,⁽⁴¹⁾ sin embargo llama la atención que uno de los factores de riesgo independiente fue el nivel de HDL por debajo de 35 mg/dl (OR 1.72, $p = 0.024$, ajustado), esta condición no ha sido descrita con anterioridad como un factor de riesgo para el desarrollo de NIC, pero si se ha descrito una mejoría de la función renal con el fenómeno contrario. En un análisis post hoc del estudio GRACE,⁽⁸¹⁾ se demostró que la estatina induce incremento en los niveles de HDL significativamente y esto de forma independiente mejora la función renal en pacientes con enfermedad arterial coronaria, varios mecanismos han sido propuestos para la mejoría de la función renal por efecto del HDL: a) su efecto antioxidante,⁽⁸²⁾ b) contribuye a inhibir la aterosclerosis intra-renal y protege contra los efectos tóxicos directos de los lípidos en las células renales,⁽⁸³⁾ c) inhibe la acumulación de lipoproteínas, reduciendo la unión de LDL a sus receptores expresados en las células mesangiales y limita la producción de matriz extracelular,⁽⁸⁴⁾ es por ello que si eliminamos estos efectos protectores renales, especialmente su efecto antioxidante se puede explicar el riesgo para el desarrollo de NIC.

LIMITANTES

En este estudio se consideró reperfusión únicamente basados en el flujo epicárdico según la escala TIMI, sin embargo aunque se logre un flujo epicárdico adecuado, no significa necesariamente que se han normalizado el flujo microvascular y la perfusión miocárdica. Se describe en la literatura que del 15-30% de los pacientes presentan un perfusión miocárdica inadecuada en ausencia de evidencia angiográfica de obstrucción mecánica del vaso, este fenómeno puede deberse a daño de la microvasculatura luego de la isquemia miocárdica. ⁽⁵⁸⁾

Así también al ser un estudio retrospectivo no fue posible realizar valoraciones adicionales para documentar los mecanismos implicados.

CONCLUSIONES

En pacientes sometidos a coronariografía el mayor número de vasos reperfundidos se asoció con mayor incidencia en NIC, independientemente de comorbilidades, estado clínico pre-cateterismo, número de stent y volumen de medio de contraste.

Estos resultados deben ser confirmados en otros estudios, al igual que explorar los mecanismos asociados y el impacto a mediano y largo plazo en contraparte del beneficio cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehran R, Nikolsky E. **Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk.** *Kidney Int* 2006;100:S11-15.
2. KDIGO Working Group. **Section 4: contrast-induced AKI.** *Kidney Int* 2012;2:S69-88
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. **Hospital-acquired renal insufficiency.** *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
4. R. Solomon. **Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast?** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(5):1242–1243.
5. M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong. **Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention.** *BioMed Research International.* 2014;2014:ID 741018.
6. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Leon MB. **Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary intervention.** *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(4):409–416.
7. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. **Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention.** *Circulation* 2002;105:2259–2264.
8. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. **The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency.** *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542–1548.
9. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, et al. **Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction.** *Circulation* 2003;108:2769–2775.
10. Stylianos A. Pyxaras, Gianfranco Sinagra, Fabio Mangiacapra, et al. **Contrast-Induced Nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment.** *The American Journal of Cardiology* 2013 Mar 1;111(5):684-8.
11. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. **Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables.** *Am J Cardiol* 2005;95:13–19

12. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. **Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780–1785.
13. S.N. Heyman, S. Rosen, and C. Rosenberger. **Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 3(1): 288–296.
14. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. **Pathophysiology of contrast-induced nephropathy.** *Am J Cardiol* 2006;98:14K-20K
15. M. Brezis and S. Rosen. **Mechanisms of disease: hypoxia of the renal medulla its implications for disease.** *New England Journal of Medicine,* 1995; 332(10):647–655.
16. Hansen PB, Hashimoto S, Oppermann M, et al. **Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the mouse kidney due to preferential activation of A1 or A2 adenosine receptors.** *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1150–7.
17. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. **Pathophysiology of contrast induced nephropathy.** *Int J Cardiol.* 2012;158 (2):186-92
18. A. Pisani, E. Riccio, M. Andreucci et al. **Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy.** *BioMed Research International.* 2013;2013: ID 868321.
19. P. Pacher, J. S. Beckman, and L. Liaudet. **Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease.** *Physiological Reviews.* 2007; 87(1):315–424.
20. Breyer MD, Breyer RM. **Prostaglandin E receptors and the kidney.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F12–23.
21. Peer A, Averbukh Z, Berman S, Modai D, Averbukh M, Weissgarten J. **Contrast media augmented apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial, and hepatic cells.** *Invest Radiol* 2003;38:177-82.
22. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A, et al. **Contrast agents and renal cell apoptosis.** *Eur Heart J* 2008;29:2569-76.
23. D. Yang, D. Yang, R. Jia, and J. Tan. **Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney injury.** *Journal of Nephrology.* 2013; 26(5):877–885.
24. M. Andreucci, T. Faga, A. Pisani, M. Sabbatini, and A. Michael. **Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention.** *BioMed Research International.* 2014;2014: ID 362725.

25. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, et al. **Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy.** *J Surg Res* 1992;53:317-20.
26. 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.
27. When-hua Li, Dong-ye Li, et al. **Impact of anemia on contrast induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary interventions.** *Int Urol Nephrol* 2013 45: 1065-70
28. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G. **Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions.** *Kidney Int.* 2005;67(2):706–713.
29. Schiantarelli P, Peroni F, Tirone P, Rosati G. **Effects of iodinated contrast media on erythrocytes: I. Effects of canine erythrocytes on morphology.** *Invest Radiol* 1973;8:199-204.
30. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP, Crystal GJ. **Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation.** *Anesth Analg* 1990;71(1):73–76.
31. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. **Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:819.
32. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, Gevorkian N, Gruberg L, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Suddath W, Waksman R. **Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine.** *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338 –343.
33. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas GD. **Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention.** *Am J Cardiol* 2004;94:300–305.
34. R. J. Solomon, R. Mehran, M. K. Natarajan et al. **Contrastinduced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect?.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(7):1162–1169.

35. M. Khamaisi, I. Raz, V. Shilo et al. **Diabetes and radiocontrast media increase endothelin converting enzyme-1 in the kidney.** *Kidney International*. 2008; 74(1): 91–100.
36. F. Palm, J. Cederberg, P. Hansell, P. Liss, and P. O. Carlsson. **Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension.** *Diabetologia*. 2003;46(8):1153–1160.
37. F. Palm, L. Nordquist, C. S. Wilcox, and P. Hansell. **Oxidative stress and hypoxia in the pathogenesis of diabetic nephropathy.** *Oxidative Stress in Basic Research and Clinical Practice: Studies on Renal Disorders*, 2011; 559–586..
38. A. Kolonko, F. Kokot, and A. Wiecek. **Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives.** *NephrologyDialysis Transplantation*. 1998; 13(3): 803–806.
39. M. Y. Rim, H. Ro, W. C. Kang et al. **The effect of renin angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study.** *The American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 60(4): 576–582.
40. R. K. Gupta, A. Kapoor, S. Tewari, N. Sinha, and R. K. Sharma. **Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study.** *Indian Heart Journal*. 1999;51(5):521–526.
41. Toprak O., Cirit M, Esi E, Postaci N, Yesil M and Bayata S: **Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease.** *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 227.
42. Kang DH, Nakagawa T. **Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease.** *Semin Nephrol* 2005;25:43–49.
43. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, Hollenberg NK, Fisher ND. **Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans.** *Kidney Int* 2004; 66:1465–1470.
44. Mudge GH. **Uricosuric action of cholecystographic agents: possible nephrotoxicity.** *N Engl J Med* 1971; 284:929–933.
45. M. Andreucci, T. Faga, D. Russo et al. **Differential activation of signaling pathways by low-osmolar and iso-osmolar radiocontrast agents in human renal proximal tubular cells.** *Journal of Cellular Biochemistry*. 2014, 115: 281–289.
46. P. A. McCullough, M. E. Bertrand, J. A. Brinker, and F. Stacul. **A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media.** *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(4): 692–699.

47. M. C. Heinrich, L. H"aberle, V. M"uller, W. Bautz, and M. Uder. **Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media:meta-analysis of randomized controlled trials.** *Radiology*. 2009; 250(1): 68–86.
48. P. Liss, P. B. Persson, P. Hansell, andB. Lagerqvist. **Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using isoosmolar or low-osmolar contrast media.** *Kidney International*. 2006; 70(10): 1811–1817.
49. Giuseppe Biondi-Zoccai, Marzia Lotrionte, Henrik S. Thomsen, Giacomo Frati. **Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: Evidence from a network meta-analysis.** *International Journal of Cardiology* 2014; 172: 375–380
50. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. **Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography.** *Am J Med* 1990;89:615-20.
51. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD. **Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease.** *Am J Med* 1989;86:649-52
52. Liu Y, Tan N, Zhou YL, He PC, Luo JF, Chen JY. **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;44:221-9.
53. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. **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;50:584-90.
54. M.Dong, Z. Jiao, T. Liu, F.Guo, andG. Li. **Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: ameta-analysis of randomized controlled trials.** *Journal of Nephrology*. 2012; 25(3): 290–301.
55. F. Stacul, A. J. van derMolen, P. Reimer et al. **Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines.** *European Radiology*. 2011; 21(12): 2527–2541.
56. Jin Wi, Young-Guk Ko, Jung-Sun Kim, Byeong-Keuk Kim, Donghoon Choi. **Impact of contrast.induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfuction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction urdergoing percutaneous coronary intervention.** *Heart* 2011; 97: 1753-1757.

57. Hyang Mo Koo, Fa Mee Doh, Kwang Il Ko, et al. **Diastolic dysfunction is associated with an increased risk of contrast-induced nephropathy: a retrospective cohort study.** *BMC Nephrology* 2013;14: 146-56
58. Agewall S. **How should we evaluate an open artery in STEMI patients?** *Eur Heart J* 2005;26:634-6
59. Sheu SH, Hwang MH, Piao ZE, Hariman RJ, Loeb HS, Scanlon PJ. **Effects of intracoronary administration of contrast media on coronary hemodynamics in a canine post ischemic reperfusion model.** *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:144–149.
60. Higgins CB, Mancini GBJ, Slutsky R. **Comparison of the hemodynamic effects of ionic and nonionic contrast media in animals and man: Contrast Material Symposium cardiovascular radiology session [abstract].** *Investig Radiol* 1984; 19:S109
61. Elizabeth M. Baile, Peter D. Paré, Yulia D'yachkova, Ronald G. Carere. **Effect of Contrast Media on Coronary Vascular Resistance.** *Chest* 1999; 116(4): 1039-1045.
62. M. Andreucci, T. Faga, A. Pisani, M. Sabbatini, and A. Michael. **Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention.** *BioMed Research International* 2014;2014: ID 362725.
63. Aliev, G., Obrenovich, M.E., Seyidova, D., Rzayev, N.M., Aliyev, A.S., Raina, A.K., Lamanna, J.C., Smith, M.A., Perry, G. **X-ray contrast media induce aortic endothelial damage, which can be prevented with prior heparin treatment.** *J. Submicrosc. Cytol. Pathol* 2003;35(3): 253-266.
64. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. **Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging.** *Eur Radiol* 2007; 17:2572–2580
65. Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Warneke G, Kreuzer H. **Treatment of reperfusion injury with intracoronary calcium channel antagonists and reduced coronary free calcium concentration in regionally ischemic, reperfused porcine hearts.** *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1395–1401.
66. Hausenloy DJ, Yellon DM. **The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion.** *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:339–341.
67. Zweier JL, Talukder MA. **The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury.** *Cardiovasc Res* 2006;70:181-90.

68. Vinten-Johansen J. **Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury.** *Cardiovasc Res* 2004;61:481–497.
69. Kukreja RC, Janin Y. **Reperfusion injury: basic concepts and protection strategies.** *J Thromb Thrombolysis* 1997;4:7–24.
70. Bolli R, Marban E. **Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning.** *Physiol Rev* 1999;79:609–634.
71. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. **Host innate immune responses to sepsis.** *Virulence*. 2014; 5:36-44.
72. Fry DE. **Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues.** *Am Surg*. 2012; 78(1):1–8.
73. Van Lint P, Libert C. **Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive.** *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006; 17:217–23
74. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. **Mediators of inflammation in acute kidney injury.** *Mediators Inflamm*. 2009; 2009:137072.
75. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR. **Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury.** *Kidney Int*. 2012; 81:370-8.
76. Larsen FJ, Schiffer TA, Weitzberg E, Lundberg JO. **Regulation of mitochondrial function and energetics by reactive nitrogen oxides.** *Free Radic Biol Med*. 2012; 53:1919-28.
77. Gomez H, Ince C, DeBD, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. **A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury.** *Shock*. 2014; 41:3-11.
78. Zhang Min, Meng Hao-yu, Zhao Ying-ming, et al. **A correlation between acute kidney injury and myonecrosis after scheduled percutaneous coronary intervention.** *Biomedicine & Biotechnology* 2013, 14(8):713-720.
79. Georges E, El-Hayek, Anthony H, Gershlick, Mun K. Hong, et al. **Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Multivessel versus Culprit-Only revascularization for Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.** *American Journal Cardiology* 2015.02.046.
80. Kevin R. Bainey, Shamir R. Mehta, Tony Lai, et al. **Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary**

percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction.

American Heart Journal 2014;167: 1-14.

81. Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, Pagourelas ED, Savvatanos SD, Elisaf M, Tziomalos K, Mikhailidis DP. **Statin-induced increase in HDL-C and renal function in coronary heart disease patients.** *Open Cardiovasc Med J* 2007; 1:8–14

82. Robbesyn F, Auge´ N, Vindis C, Cantero AV, Barbaras R, Negre-Salvayre A, Salvayre R. **High-density lipoproteins prevent the oxidized low-density lipoprotein-induced epidermal growth factor receptor activation and subsequent matrix metalloproteinase-2 upregulation.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1206–1212

83. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. **Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease.** *Lancet* 2 1982:1309–1311

84. Abrass CK. **Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease.** *Am J Nephrol* 2004; 24:46–53