



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

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
DR. IGNACIO CHÁVEZ**

**“EFECTO DEL BLOQUEO DEL SISTEMA DE ANGIOTENSINA EN LA
FUNCIÓN RENAL A CORTO Y MEDIANO PLAZO EN PACIENTES SOMETIDOS
A CORONARIOGRAFÍA CON USO DE MEDIO DE CONTRASTE”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA
DR. EMMANUEL SIGFRED VILLALOBOS ARREOLA**

**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.

AUTORIZACION DE TESIS:

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

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

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

INDICE.

Introducción

Justificación

Pregunta de investigación

Hipótesis alterna

Objetivo

Primario

Secundario

Material y métodos

Diseño

Población del estudio

Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

Criterios de eliminación

Descripción general del estudio

Definición de Variables

Análisis estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los agentes de contraste tienen efectos a nivel renal, incluyendo disminución del volumen sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtrado glomerular lo que es denominado nefropatía inducida por medio de contraste (1). La definición de NIC, incluye la elevación absoluta (>0.5 mg/dl) o incremento $>25\%$ en la creatinina sérica a las 48 a 72 horas de la exposición al compararse con la creatinina basal, cuando otras causas han sido excluidas, aunque las guías publicadas por la KDIGO sugieren emplear la misma definición de daño renal agudo en otros contextos (elevación >0.3 mg/dl o igual o $> 50\%$ en creatinina).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de NIC en la población general reportada es de 0.6-2.3%, pero en pacientes con enfermedad cardiovascular es mayor. En la cohorte de la clínica Mayo de 7,586 pacientes, encontraron una incidencia del 3.3%, mientras que en el estudio de Beamunto que incluyó 1826 pacientes con intervención coronaria percutánea, presentó una incidencia aproximada del 14,5% (2). En una evaluación realizada de forma prospectiva a 4,622 pacientes a partir de la admisión a un hospital urbano de tercer nivel, mostró que la NIC es responsable del 11% de los casos de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital, siendo la tercera causa más frecuente iatrogénica sólo después de la disminución de la perfusión renal y medicamentos nefrotóxicos (3).

Numerosos estudios han reportado una incidencia estimada para la NIC incluso mucho mayor, siendo esta variación basada generalmente en la presencia o ausencia de factores de riesgo. Algunos factores de riesgo bien identificados incluyen la presencia de enfermedad renal crónica previa, edad, anemia, nefropatía diabética, hipovolemia, intervención coronaria percutánea, nefrotóxicos concomitantes, osmolaridad, tonicidad y volumen de medio de contraste (4).

En el estudio de Pakfetrat y colegas, mostró que la presencia de diabetes mellitus es el predictor de riesgo más fuerte para presentar lesión renal aguda asociada a medio de contraste, seguido de hipercolesterolemia, y tasa de filtrado glomerular menor de $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (5).

FISIOPATOLOGIA

La NIC es considerada una forma intrínseca de daño renal agudo usualmente con diuresis conservada pero en casos severos puede llegar hasta necrosis tubular aguda. Los mecanismos por los cuales se origina el daño renal incluyen efectos directos citotóxicos, factores autócrinos y parácrinos que perturban la hemodinámica renal, cambios en la dinámica tubular e hipoxia regional. La importancia de estos mecanismos puede diferir de acuerdo al estado o condición del paciente, tales como daño renal previo y/o estado de hidratación.

La hipoxia medular renal es pivote en la fisiopatología de la NIC, la medula externa es especialmente vulnerable a la hipoxia ya que los requerimientos de oxígeno son altos debido a la reabsorción de sodio en el asa gruesa ascendente de Henle. El medio de contraste en la medula, afecta el frágil balance entre el aporte y consumo de oxígeno principalmente por reducción en el aporte sanguíneo mediado por hipoperfusión. Así mismo a nivel cortical o más precisamente a nivel preglomerular existe una vasoconstricción siendo esta una de las causas por las cuales existe disminución en el filtrado glomerular (FG). Numerosos mediadores neurohumorales pueden contribuir a los cambios ocurridos en la microcirculación renal, incluyendo la actividad intrarrenal de la sintasa de óxido nítrico, la concentración de óxido nítrico, la endotelina plasmática, prostaglandinas y vasopresina. Factores mecánicos también juegan un papel en la fisiopatología, ya que el medio de contraste incrementa la viscosidad y puede afectar el flujo en la microcirculación intrarrenal (6).

Respecto al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es una cascada hormonal que interviene en el control de la homeostasis de la presión arterial, perfusión tisular, y control del volumen extracelular, su disregulación juega un papel importante en la patogénesis de desórdenes renales y cardiovasculares, desde el año 1898, Tigerstedt y Bergmann en sus publicaciones demostraron la existencia de una sustancia lábil al calor en extractos crudos de corteza renal de conejos, que causó un incremento sostenido de la presión arterial. Propusieron el término “renina” al agente presor humoral, y su presunta secreción a nivel renal, concepto que fue ignorado hasta los estudios de Goldblatt y colegas, que publicaron en 1934, donde se demostró que la isquemia renal inducida por el clipado de la arteria renal generaba hipertensión. Poco después se mostró que en el riñón isquémico también se presentaba una sustancia presora resistente al calor y de corta duración además de la renina. Este hallazgo condujo finalmente al reconocimiento de que la actividad presora de la renina era indirecta y el resultado de su acción proteolítica sobre un sustrato del plasma que se denominó angiotensinógeno, para liberar posteriormente un presor de acción directa. Se denominó éste péptido inicialmente “angiotonin” o “hipertensina” por los investigadores de Estado Unidos (Page y colegas) y que en última instancia se denominó angiotensina. En los años 1950, Skeggs y colegas descubrieron que éste péptido existe en dos formas, eventualmente denominado Angiotensina I y II. En un trabajo posterior demostraron que la Angiotensina I se escinde a través de una enzima plasmática, denominada enzima convertidora de angiotensina para generar el péptido presor activo Angiotensina II y que completa el sistema que conocemos en la actualidad (7).

Es importante mencionar que la renina, también se sintetiza en otros tejidos, incluyendo cerebro, glándula adrenal, ovario tejido adiposo visceral, así como a nivel cardíaco y tejido vascular. Los mecanismos que regulan la síntesis y posibles acciones de la renina en éstos otros tejidos son pobremente entendidos. Después de su síntesis, a nivel hepático, una globulina grande denominada angiotensinógeno es secretada a nivel plasmático, manteniendo niveles generalmente estables y sin presentar cambios agudos, convertido a través de la

renina secretada a nivel renal en Angiotensina I, considerado un decapeptido inactivo, es hidrolizado por la enzima convertidora de angiotensina, la cual remueve el dipéptido C-terminal para formar un octapéptido que es la angiotensina II, biológicamente activo como potente vasoconstrictor. La ECA es una exopeptidasa unida a la membrana y se encuentra localizada en la membrana plasmática de varios tipos de células, incluyendo células vasculares endoteliales, células epiteliales del borde en cepillo (en células proximales tubulares) y en células neuroepiteliales (8).

Existen receptores a nivel de sus órganos diana, como es la activación de los receptores AT1 a nivel cardiovascular y que consisten en vasoconstricción, incremento de la presión arterial, incremento en la contractilidad cardiaca, hipertrofia vascular y cardiaca, a nivel renal se presenta incremento en la reabsorción tubular de sodio, inhibición de la liberación de renina, estimulación de la síntesis de aldosterona a nivel de sistema nervioso simpático, así como en la corteza adrenal. Los efectos de la Angiotensina II también incluyen el crecimiento celular y la proliferación, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo. Este receptor AT1 que ésta acoplado a la superfamilia de receptores de proteína G, contiene 7 secuencias en la membrana y se distribuye ampliamente en muchos tipos de células de órganos diana de la Angiotensina II. El receptor AT2 es abundante en la vida fetal en el cerebro, riñón y otros sitios, y sus niveles decrecen marcadamente en el periodo postnatal. Existe evidencia de que a pesar de los bajos niveles de expresión que se presentan en el adulto, pueden relacionarse con efectos de vasodilatación y efectos antiproliferativos y apoptóticos a nivel de músculo liso vascular e inhibe el crecimiento y la remodelación cardiaca. En el riñón la activación de los receptores AT2 puede influenciar la reabsorción tubular de sodio y estimular la conversión renal de prostaglandina E2 a prostaglandina F2 alfa, sin embargo la importancia de éstas acciones mediadas por los receptores AT2 aún resultan inciertas. La angiotensina II vía los receptores AT1, estimula la producción de aldosterona a nivel de la zona glomerular de la corteza adrenal, siendo la aldosterona el principal regulador del balance del sodio y potasio y por lo tanto en la regulación del volumen extracelular. Favorece la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo distal y túbulo colector (de la misma forma en colon, glándulas salivales y sudoríparas), promoviendo la secreción de potasio y iones hidrógeno (9).

Se debe mencionar que se forma Angiotensina II mediante vías diferentes a la ECA en otros tejidos, principalmente mediante proteasas de serina, incluyendo enzimas relacionadas con la calicreína (toninas), catepsina G y algunas quimasas. Estudios sugieren que las vías no relacionadas con la ECA para la formación de Angiotensina II, son responsables de alrededor del 40% de la Angiotensina II en el riñón humano intacto, siendo las quimasas las dominantes en la formación de Angiotensina II en el corazón, arterias coronarias y aterosclerosis de la aorta in vitro (10).

EFECTOS A NIVEL RENAL

En lo relacionado a los efectos a nivel renal intrarrenal de la angiotensina bajo condiciones normales, incluyen vasoconstricción, reabsorción tubular de sodio, retroalimentación túbulo glomerular, modulación de la presión-natriuresis y promueve el crecimiento del tejido renal, genera vasoconstricción de ambas tanto arteria aferente como eferente, así como de las células mesangiales, lo cual reduce el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtrado glomerular y la carga de sodio filtrada. Por el otro lado la sobre activación del SRAA intrarrenal puede contribuir a la fisiopatología de estados de retención de sodio, como hipertensión e insuficiencia cardíaca (11).

En base a lo mencionado hasta el momento el SRAA representa un papel pivote en la fisiopatología de varias condiciones no hipertensivas, en particular de la insuficiencia cardíaca y otros estados edematosos (cirrosis con ascitis y síndrome nefrótico). En estas condiciones la característica es la hipoperfusión renal debida a la reducción del volumen arterial efectivo, secundario a la hipersecreción de renina que condiciona un hiperaldosteronismo secundario, que genera una importante contribución a la progresión del edema. Debido a que la renina es el paso inicial para limitar el SRAA, ha sido considerado un objetivo terapéutico lógico para bloquear éste sistema. Estudios preclínicos con anticuerpos anti renina y con inhibidores sintéticos establecieron la potencial utilidad de éste tratamiento. En éstos estudios la inhibición de la renina disminuyó los niveles plasmáticos de renina, Angiotensina I y II, aldosterona, así como disminución de la presión arterial. Estos estudios también mostraron evidencia que la disminución de la presión arterial se era debido a la inhibición de la actividad de la renina plasmática (12).

En relación a éstos efectos benéficos de la inhibición de éste sistema estudios realizados en 1960 mostraron que los péptidos del veneno de la víbora cabeza de flecha brasileña (*Bothrops jararaca*) inhibía la quinasa II, una enzima que facilita la degradación de la bradicinina y la cual posteriormente mostró ser idéntica a la ECA. Análogos sintéticos de la fracción del péptido del veneno de ésta víbora, tal como es la teprotida, mostraron la disminución de la presión arterial en pacientes con hipertensión y efectos hemodinámicos benéficos en pacientes con falla cardíaca. Estos hallazgos llevaron a la búsqueda de preparados orales para la inhibición de la ECA, siendo el primero el captopril, presentando como principales efectos adversos como proteinuria, rash cutáneo, alteración del gusto se atribuyeron al grupo sulfidrilo que contenía, posteriormente se desarrolló un grupo de fármacos que sustituyeron éste grupo por uno carboxilo (lisinopril, benazepril, quinapril, ramipril, perindopril, cilazapril, trandolapril) o un grupo fosforilo (fosinopril), confiriéndole el grupo carboxilo mayor lipolicidad, favoreciendo su penetración tisular. Estos fármacos inhiben competitivamente la ECA y por lo tanto la conversión de Angiotensina I a II, reduciendo los niveles circulantes y locales de Angiotensina II. También disminuye la secreción de aldosterona y vasopresina, así como la actividad del sistema nervioso autónomo, pero existe controversia en la inhibición del SRAA en otros tejidos (13).

FARMACOS

Desde la descripción en 1977 del primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el captopril, por el grupo Squibb dirigido por Ondetti y Cushman, éstos fármacos se han convertido no sólo en la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, sino que cada vez más desempeñan un papel esencial en el tratamiento de la hipertensión y en la protección cardiovascular (14). La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) actúa disminuyendo los complejos y los extensos efectos de la angiotensina II. Este octapéptido se forma a partir de su precursor, el decapeptido angiotensina I, por la acción de la ECA. Esta se encuentra sobre todo en el endotelio vascular de los pulmones, pero existe en todos los lechos vasculares incluidas las arterias coronarias. La angiotensina I se origina en el hígado a partir del angiotensinógeno, bajo la influencia de la enzima renina, una proteasa que se forma en las células yuxtaglomerulares renales. Los estímulos clásicos de la liberación de renina son: 1) reducción del flujo de sangre renal, como ocurre en la isquemia o la hipotensión, 2) reducción de la reabsorción de sodio en el túbulo distal, como cuando el sodio dietético es bajo, o como sucede en el tratamiento con diuréticos, y 3) estímulo B adrenérgico. La inhibición de la ECA tiene un efecto vasodilatador, ya que minimiza la formación de angiotensina II y a través de la inactivación del metabolismo de la bradicinina. Los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) útiles desde el punto de vista clínico se consideran bloqueantes AT1, ya que los efectos a éste nivel se consideran adversos (15).

En respuesta a la formación de angiotensina II a nivel de la corteza suprarrenal se estimula la liberación de la hormonal aldosterona que tiene la función de retener sodio. La aldosterona, liberada en respuesta a la angiotensina II como al estímulo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), tiene efectos esenciales en el balance de electrolitos, retiene sodio y ayuda a excretar potasio por la inhibición del intercambiador sodio potasio en el túbulo renal distal. En la insuficiencia cardíaca, los aumentos de aldosterona llegan a ser hasta de 20 veces lo normal en respuesta al incremento de angiotensina II, promoviendo además la disfunción endotelial (16).

EFFECTOS DEL BLOQUEO FARMACOLOGICO DE ANGIOTENSINA

En el 40 a 60% de los pacientes con leve a moderada hipertensión, los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECAS), producen reducción satisfactoria de la presión arterial. En ésta población contribuyeron a la reversión de la hipertrofia cardíaca, con significancia mayor que los betabloqueadores. En pacientes con insuficiencia cardíaca, IECAS mejoraron la congestión pulmonar a través de la reducción de la precarga y post carga, aparentemente inducen vasodilatación, lo que incrementa la capacitancia venosa periférica y reduce la presión auricular derecha, presión arterial pulmonar, presión capilar en cuña, y la disminución de la presión y volumen del ventrículo izquierdo, lo que disminuye la resistencia vascular periférica (poscarga) e incrementa el gasto cardíaco (17).

Se ha documentado en la literatura el efecto benéfico en cuanto a la protección cardiovascular a través del tiempo que ofrece el tratamiento con bloqueo del sistema de angiotensina, como lo fue después del estudio HOPE (Prevención y evaluación de resultados cardiacos), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han sido recomendados para la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular sin falla cardíaca (IC), denotando una reducción sustancial en los eventos cardiovasculares mayores, se confirmó posteriormente en el estudio PROGRESS (Estudio de prevención con perindropil para ictus recurrente) y el estudio EUROPA (Estudio europeo para la reducción de eventos cardiacos con perindropil en enfermedad arterial coronaria estable), otros efectos protectores secundarios a su utilización, se debe a que la ECA es idéntica a la quinasa II, por lo que pueden elevar los niveles de bradicinina en algunos tejidos, éste efecto es potencialmente asociado con incremento en la liberación de óxido nítrico dependiente de bradicinina y prostaglandinas vasoactivas, incluyendo prostaciclina y protaglandina E2. Estas acciones pueden potencialmente contribuir a la vasodilatación, efecto antitrombótico, antiaterogénico, y antiproliferativo (18).

A pesar de haberse demostrado múltiples efectos benéficos con el bloqueo del SRAA en pacientes con hipertensión, infarto agudo de miocardio, falla sistólica cardíaca crónica, evento vascular cerebral y nefropatía diabética. Un tratamiento agresivo en el bloqueo del SRAA con la combinación de IECA y ARA2, ha generado resultados conflictivos en diferentes poblaciones. La combinación de fármacos ha sido asociada con más efectos adversos como hipotensión, hipercalemia y deterioro de la función renal. En la publicación del estudio ONTARGET se mostró que la combinación era asociada con más efectos adversos sin algún incremento en el beneficio (19).

Respecto al bloqueo del SRAA y el uso de IECAS o ARA2, tiene un papel discutible así como mecanismos fisiopatológicos tanto a favor como en contra en su relación con la NIC ya que su uso o continuación antes y después del procedimiento hasta el momento resulta controversial.

En la literatura existen estudios donde se intenta documentar que la administración de IECA/ARA2 no resulta deletéreo en los pacientes que serán sometidos a exposición a medio de contraste como en el ensayo de Wolak y cols, donde el objetivo fue evaluar si la administración ininterrumpida del bloqueo de SRAA influye en la tasa de filtrado glomerular a las 48 hrs en pacientes sometidos a angiografía coronaria no urgente. Se incluyó a los pacientes en tres grupos 1:1:1, siendo grupo A con 30 pacientes que consumían IECA/ARA2 a quienes se suspendieron 24 horas previo al procedimiento y se reiniciaron inmediatamente después del procedimiento, el grupo B con 31 pacientes se suspendió IECA/ARA2 24 hrs previo al procedimiento y se reinició 24 hrs posterior al mismo y el grupo C con 33 pacientes no modificó el consumo durante el estudio, se midió creatinina sérica antes del procedimiento y 48 hrs posteriores, se calculó la tasa

de filtrado glomerular mediante Cockcroft-Gault, respecto al objetivo principal se mostró que a las 48 hrs después del procedimiento no hubo diferencia en el delta de tasa de filtrado glomerular entre los grupos A y C (4.25 ± 12.19 vs. 4.65 ± 11.76 , $P = 0.90$) y entre los grupos B y C (3.72 ± 17.42 vs. 4.65 ± 11.76 , $P = 0.82$). En un pos análisis se agruparon alternando grupo A y B vs el control C y la TFG >60 ml/min vs <60 ml/min, siendo diferente el delta de TFG en pacientes entre la intervención vs el control (media 5.61 vs media -2.19 , $P = 0.03$), mientras que en los pacientes con TFG >60 ml/min no existió diferencia, sugiriendo que el uso de IECAS y ARA2 puede ser seguro antes y después de la angiografía en pacientes con TFG >60 ml/min (20).

En el estudio retrospectivo realizado por Spatz et al, el cual realizó en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 y 4 que consumían o no bloqueo del SRAA en el momento de la angiografía coronaria, incluyendo 178 pacientes con ERC, 62 en el grupo de IECA (35%), 12 en ARA2 (7%) y 1 que consumía ambos (1%). La TFG fue de 44.0 ± 11.5 mL/min, el OR para NIC en el día 5 fue de 0.73 (95% IC, 0.31 to 1.69) para IECAS y un OR de 0.46 (95% IC, 0.06 to 3.70) para ARA2. En el análisis multivariado se encontró que éstos hallazgos son independientes de las variables demográficas, comorbilidades, tipo de medio de contraste y de las estrategias profilácticas, por lo que los pacientes con bloqueo de SRAA antes de la exposición al medio de contraste no presentan incremento de la incidencia de NIC esto incluyendo a los subgrupos de alto riesgo como lo es la diabetes (21).

En base a lo anterior otros autores como Gupta y cols intencionadamente utilizó el bloqueo de SRAA, incluyó 71 pacientes con diagnóstico de DM2 y que se someterían a angiografía coronaria, se randomizó a los pacientes a recibir captopril a dosis de 25 mg tres veces por día por tres días comenzando una hora antes de la angiografía, mientras los pacientes en el grupo control fueron sometidos a la angiografía de manera rutinaria, sin recibir captopril. Posterior a la angiografía los pacientes en el grupo control desarrollaron un incremento significativo de la creatinina sérica y nitrógeno de urea comparados con quienes recibieron captopril. Presentándose la NIC en el 29% del grupo control. La administración de captopril redujo el riesgo de desarrollar NIC en un 79% respecto a la tasa de filtrado glomerular se midió con gammagrama renal con tecnecio 99 antes y a las 24 y 72 hrs siguientes a la angiografía, se demostró disminución de TFG en el grupo control de 9.6 ml/min, mientras en el grupo con captopril se demostró incremento de 13 ml/min, asumiendo que el papel del bloqueo de SRAA tiene el efecto de mejorar la alteración de la perfusión generada por su activación (22).

Existe reporte incluso en meta análisis del posible efecto benéfico de la utilización de éstos fármacos, como lo realizó Ximing Li y cols, con búsqueda de literatura en PUBMED, MEDLINE y Cochrane, hasta el mes de noviembre 2011, el objetivo primario fue el desarrollo de nefropatía inducida por medio de contraste, definido en el estudio como el cambio en la creatinina sérica basal en relación a su medición, posterior al procedimiento. Se incluyeron estudios

randomizados controlados, ensayos de IECAS vs control, pacientes sometidos a angiografía intravascular, ensayos que incluyeran la definición explícita de nefropatía inducida por contraste. Dentro de la búsqueda se analizaron 7 ensayos randomizados controlados, incluyendo un total de 792 pacientes sometidos a angiografía intravascular. Existieron 297 pacientes con Diabetes Mellitus. En el agrupado general el riesgo relativo para desarrollar nefropatía inducida por contraste mediante un modelo de efectos fijos fue de 0.62 (95% IC, 0.37 a 1.03, $p=0.06$), sugiriendo una tendencia a la reducción de nefropatía inducida por contraste con IECAS. Existió moderada heterogeneidad entre los estudios ($I^2=43\%$). El agrupado general para el cambio en la creatinina sérica entre el grupo de IECAS y el control fue -0.07 mg/dl (95% IC, -0.10 a -0.04 , $p<0.01$) en la base de datos disponibles de seis estudios, sugiriendo un cambio absoluto en la creatinina sérica con la administración de IECAS en comparación con el grupo control (OR, 0.62; 95% IC, 0.37 a 1.03), e indicando un beneficio para los pacientes que los reciben, interpretándose con cautela debido a la presencia importante heterogeneidad entre los estudios ($I^2=81.7\%$, $p<0.0001$) (23).

El efecto de continuar o discontinuar la terapia crónica con IECAS o ARA2 antes de la angiografía coronaria y la incidencia de nefropatía inducida por contraste no está claro, como ejemplo está el estudio de Rosenstock y cols, un ensayo clínico randomizado para evaluar los efectos de suspender los IECAS o ARA2 antes de la angiografía coronaria y la incidencia de la nefropatía inducida por contraste asociada con la angiografía coronaria. En un total de 220 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC estadio 3 y 4, TFG 15 a 60 ml/min/1.73m²) con tratamiento médico con IECAS o ARA2 fueron randomizados antes de la angiografía a un grupo donde se suspendían los fármacos o se continuaban. Un tercer grupo de pacientes con estadios 3 y 4 pero sin bloqueo del SRAA también fue seguido. No existió diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos ($p=0.66$), la incidencia fue de 6.2%, 3.7% y 6.3% para el grupo de continuación de tratamiento, discontinuado y el grupo sin bloqueo de SRAA respectivamente. No existió diferencia significativa en el valor entre los grupos en la diferencia de creatinina medida y la TFG de manera basal y posterior a la administración de contraste. Por lo que la suspensión de IECA o ARA2 24 horas antes de la angiografía no parece influenciar la incidencia de nefropatía por contraste en los pacientes con ERC en estadios 3 y 4 (24).

En relación a considerar el bloqueo del SRAA como factor de riesgo para NIC han existido de igual manera estudios donde se identifica como deletéreo, como en el estudio de Baris, et al., una cohorte prospectiva, donde se incluyeron un total de 295 pacientes, dividiéndose en tres subgrupos acorde al uso previo de bloqueo del SRAA: grupo sin uso de bloqueo de SRAA ($n=95$), IECAS ($n=106$), uso de bloqueador de receptor de angiotensina ($n=94$), presentándose la NIC en 18 pacientes (17%) en el grupo de IECAS, 17 pacientes (18.1%) en el grupo de ARA2, y 7 pacientes (7.4%) en pacientes sin bloqueo del SRAA. La ocurrencia de NIC fue significativamente mayor en los pacientes con bloqueo de SRAA (17.5% vs 7.4%, $p=0.01$). El bloqueo crónico del SRAA fue un predictor independiente (OR=2.69; 95% IC: 1.015-7.067; $p=0.04$). Por lo que en los pacientes con función

renal cerca de lo normal quienes son sometidos a intervencionismo coronario, el uso crónico de IECAS o ARA2 incrementa el riesgo de nefropatía inducida por contraste (25). De la misma forma Umrudin et al., en un estudio de casos y controles retrospectivo en 201 pacientes que dividió en 2 grupos, un grupo de nefropatía inducida por contraste (NIC) y un grupo control con 96 y 105 pacientes respectivamente. Los dos grupos fueron ajustados para las variables de edad, sexo, peso, creatinina basal, diabetes, medio de contraste, uso de diuréticos, estatinas pre procedimiento y además incluía medidas profilácticas para NIC. La incidencia de NIC fue de 4.55%. En el grupo de NIC 56 pacientes (58.3%) se encontraban en tratamiento crónico con IECAS/ARA2, mientras el grupo control sólo 36 pacientes (34.3%) estaban en IECAS/ARA2 ($p < 0.001$). el riesgo relativo para desarrollar NIC con respecto a uso IECAS/ARA2 fue de 2.68% (95% IC, 1.51-4.76), identificándose como un factor de riesgo independiente, sugiriendo ser razonable discontinuar su uso 48 horas antes de la exposición a medio de contraste, especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo (26).

En su estudio Goo JJ. et al., evaluó a pacientes sometidos a coronariografía, a quienes se midió la creatinina sérica antes y después de la angiografía coronaria, con un total de 1472 pacientes, se identificó que los pacientes que tomaban medicamentos que bloqueaban el SRAA eran mayores, tenían mayor creatinina sérica basal, menor tasa de filtrado glomerular, y recibían mayor volumen de medio de contraste. Mediante regresión logística se identificó que el bloqueo del SRAA, así como la edad, falla cardíaca severa, volumen de medio de contraste, nivel de hemoglobina y tasa de filtrado glomerular fungieron como predictores de AKI. Posterior al ajuste en relación al resto de factores de riesgo mediante regresión logística múltiple, mostró que el bloqueo del SRAA estaba asociado con una mayor incidencia de NIC (OR 1.55; $p = 0.026$) (27).

En relación al uso del bloqueo de SRAA y la temporalidad de administración, en su estudio Kiski, et al, evaluó el bloqueo del SRAA y la frecuencia de NIC. Se incluyeron 412 pacientes (83.5% hombres, 29.1% DM2, 74.6 % con hipertensión), de los cuales 269 (65.3%) consumían IECAS o ARA2, no existieron diferencias significativas en la edad ($P = 0.075$), niveles de creatinina ($P = 0.113$), género ($P = 0.281$), DM2 ($P = 0.172$), fracción de eyección ventricular ($P = 0.09$) entre los pacientes tratados y no tratados con bloqueo de SRAA. En el análisis univariado concerniente al desarrollo de NIC relacionado con el bloqueo de SRAA dentro de las 72 hr previo al procedimiento, se encontró que el riesgo de NIC es significativamente mayor en los pacientes tratados (11.9 vs 4.2%, $P = 0.006$) y en el análisis multivariado se identifica al bloqueo del SRAA como un predictor independiente de NIC. (OR 3.082, 95% IC, 1.234-7.698, $P = 0.016$) asociando el bloqueo de SRAA en las 72 hrs anteriores a la exposición a medio de contraste es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de NIC aun ajustando al resto de factores confusores (28).

Es de destacar que también existe controversia en los estudios en los que se ha intentado utilizar como medida de nefroprotección el bloqueo del SRAA, como sucedió en el estudio de Omer et. al, donde se investigó el efecto de captopril administrado previo a la coronariografía en el desarrollo de NIC. Se incluyeron un total de 80 pacientes, 43 hombres y 37 mujeres, promedio de edad de 58 ± 8 años,

con nivel de creatinina sérica menor de 2 mg/dl quienes se sometieron a coronariografía, el captopril fue administrado a 48 pacientes 8 horas y una hora antes de la angiografía, en los restantes 32 pacientes no se administró captopril fungiendo como grupo control. No existieron diferencias entre los grupos en los parámetros clínicos y bioquímicos, los niveles de creatinina sérica, urea y aclaramiento de creatinina en 24 hrs fueron medidos antes de la coronariografía y 48 hrs después del procedimiento, desarrollaron NIC 5 pacientes (8.3%) en el grupo de captopril y 1 paciente (3%) en el grupo control y ésta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.02$), a pesar de ser una muestra pequeña, el uso de captopril se presenta como un factor de riesgo para el desarrollo de NIC (29).

Existen otros estudios donde se demuestran efectos opuestos como lo es el estudio de Li Xm y cols., donde se evaluó el efecto de la administración de benzenapril en el desarrollo de NIC en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada sometidos a intervención coronaria percutánea. Se incluyeron 114 pacientes antes de la angioplastia, quienes fueron aleatoriamente asignados a el grupo de benzenapril ($n=52$) y el grupo control ($n=62$). En el grupo de benzenapril, los pacientes recibieron benzenapril en tabletas de 10 mg por día, al menos tres días antes del procedimiento. La incidencia de NIC fue menor en un 64% en el grupo de benzenapril comparado con el grupo control, pero sin significancia estadística (3.45% vs 9.68%, $P=0.506$). Comparado con el grupo de benzenapril, la tasa de filtración glomerular estimada disminuyó de (70.64 ± 16.38) ml/min/1.73m² a (67.3 ± 11.99) ml/min/1.73 m² en el grupo control $P=0.038$). No hubo diferencia para la disminución de la TFG post-procedimiento en los dos grupos (grupo de benzenapril (0.67 ± 12.67) ml/min/1.73m² vs grupo control (-3.33 ± 12.39) ml/min/1.73 m², $P=0.092$), sugiriendo que el benzenapril tiene un efecto protector para pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal antes de la intervención coronaria (30).

Se ha probado el boqueo del SRAA a otro nivel como en el estudio experimental de Kedrah y cols., donde se evaluó el efecto de aliskiren, como un inhibidor directo de la renina en la profilaxis experimental de NIC en ratas. Se incluyeron 32 ratas Wistar albino, que se dividieron en 4 grupos de 8 ratas cada uno, denominadas control (C), aliskiren (A), medio de contraste (MC), aliskiren más medio de contraste (AMC). Se administró aliskiren a dosis oral de 50 mg/kg/d una vez al día por 5 días. NIC fue inducida por la administración intravenosa de indometacina, N-nitro-L-arginina, así como medio de contraste de alta osmolaridad. Parámetros de función renal, histología renal, y expresión tubular de factor de crecimiento endotelial fueron determinados. La medición de creatinina sérica fue significativamente menor ($p<0.001$), y el aclaramiento de creatinina fue mayor ($p<0.001$) en el grupo AMC comparado con el grupo MC. Sin embargo no hubo diferencias entre el grupo AMC y MC en términos de necrosis tubular, cilindros proteináceos, congestión medular y expresión de factor de crecimiento endotelial vascular. Sugiriendo un potencial papel del aliskiren en la profilaxis para NIC en modelo experimental en ratones (31).

En estudios con mayor grado de evidencia tampoco se presenta uniformidad en los resultados, como el meta análisis realizado por Peng F., y cols., que incluyó

además un estudio prospectivo, evaluaron el impacto del tratamiento previo con IECAS o los ARA2 para la intervención coronaria y el riesgo de NIC en las 72 horas posteriores a la administración de medio de contraste. Respecto al estudio prospectivo, se incluyeron 401 pacientes para intervención coronaria percutánea, en el brazo de no IECAS se incluyeron 134 pacientes, 204 pacientes en el grupo sí IECAS, y 63 pacientes en el grupo de ARA2, respecto al meta análisis se incluyó el estudio en cuestión conformando un total de 14 ensayos controlados, incluyendo 1960 pacientes que consumían IECAS o ARA2 y 1457 que no los recibían. En el agrupado general existió un incremento para AKI en pacientes que consumen IECAS o ARA2 sin resultar significativo (OR 1.28, 95% IC, 0.79 a 2.09; $P = 0.315$). Respecto a los cambios en creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular, nitrógeno de urea tampoco fueron significativos. En el análisis por subgrupos se identificó un incremento significativo para AKI en los pacientes que consumían ARA2 (OR 3.31; 95% IC, 1.89-5.78; $P < 0.0005$), de la misma forma presentaron mayor incremento de creatinina sérica 0.05 mg/dl (95% IC, 0.02-0.09; $P = 0.005$), documentando el impacto deletéreo de los ARA2 en NIC (32).

En el último meta análisis reportado hasta el momento a diferencia del anterior incluso se menciona un posible resultado benéfico, en éste meta análisis realizado por Jo SH y cols, se investigó el impacto del bloqueo del SRAA en la presentación de nefropatía inducida por contraste. Incluyó a 12 estudios donde se comparó el uso del bloqueo del SRAA en un total de 4,493 pacientes sometidos a procedimientos donde se utilizaba medio de contraste. En el análisis del agrupado general, no existió diferencia significativa entre los dos grupos usuarios de bloqueo de SRAA vs no usuarios (OR 1.27, 95% IC 1.77-2.11, $p = 0.351$, $I(2) = 61.9\%$). Sin embargo en el análisis estratificado, para usuarios crónicos de bloqueo de SRAA, la continuación del medicamento estuvo significativamente asociada con mayor incidencia de NIC comparado con la discontinuación (OR 2.06, 95% IC 1.62-2.61, $p < 0.01$, $I(2) = 0.0\%$). Un peligro en la continuación del tratamiento fue el subgrupo de pacientes mayores o en pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo para los pacientes vírgenes a tratamiento la administración del bloqueo SRAA antes del procedimiento no redujo el desarrollo de NIC de manera significativa (OR 0.52, 95% IC 0.23-1.16, $p = 0.108$, $I(2) = 34.2\%$). Sugiriendo que la discontinuación del bloqueo del SRAA en usuarios crónicos se asocia con una disminución en la incidencia de NIC, mientras la administración del bloqueo del SRAA como una medida preventiva en pacientes nunca tratados no mostró un efecto significativo en la disminución de la incidencia de NIC (33). Hasta el momento no existe evidencia suficiente para generar una recomendación basada en evidencia.

JUSTIFICACION

La nefropatía inducida por medio de contraste, es una importante causa de lesión renal aguda y está asociada con una estancia hospitalaria más larga, con elevación en los costos correspondientes y presagia un incremento en la morbilidad y en mortalidad intrahospitalaria. En vista del limitado efecto benéfico de los tratamientos sobre los desenlaces de la lesión renal aguda asociada, es necesario hacer énfasis en estrategias de prevención y/o intervención temprana. Hasta el momento no existe en la literatura sustento suficiente para emitir una recomendación respecto al bloqueo del sistema de angiotensina. El contar con la evaluación de sus efectos en nuestra población en la función renal a corto y mediano plazo apoyará a la toma de decisiones en el manejo y permitirá seleccionar pacientes candidatos a ensayos clínicos futuros, tratando de disminuir las complicaciones asociadas a la nefropatía inducida por contraste.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El bloqueo del sistema de angiotensina es un factor de riesgo para deterioro de la función renal a corto y mediano plazo en pacientes sometidos a coronariografía con uso de medio de contraste?

Hipótesis nula: el bloqueo del sistema de angiotensina no constituye un factor de riesgo para la presentación de nefropatía inducida por medio de contraste y para el deterioro de la función renal a mediano plazo

Hipótesis alterna: el bloqueo del sistema de angiotensina constituye un factor de riesgo para la presentación de nefropatía inducida por medio de contraste y para el deterioro de la función renal a mediano plazo

OBJETIVO PRIMARIO:

Evaluar el efecto del bloqueo del sistema de angiotensina en la función renal a corto y mediano plazo en pacientes hospitalizados sometidos a coronariografía con uso de medio de contraste.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Efecto en la combinación del bloqueo de angiotensina y uso de diurético en pacientes hospitalizados sometidos a cateterismo con uso de medio de contraste en la función renal a corto y mediano plazo.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte, observacional y retrospectiva.

POBLACION OBJETIVO: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 INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años sometidos a procedimiento de tipo coronariografía ya sea diagnóstica o terapéutica en su hospitalización

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con sustitución renal crónica previa o enfermedad renal crónica estadio 5.

Trasplante renal

Defunción dentro de las primeras 48 horas

Pacientes con procedimientos ambulatorios o de corta estancia

CRITERIOS DE ELIMINACION

No contar con información requerida para uso de bloqueo de sistema de angiotensina previo al procedimiento

Falta de valores de creatinina dentro de las 72hrs posterior a procedimiento.

Falta de seguimiento al egreso

TAMAÑO MUESTRAL

Se incluirá el total de pacientes sometidos a coronariografía en el periodo de 1 año, contemplando que dentro del análisis estadístico planteado se tenga una relación evento/parámetro $\geq$ o igual a 10 y en un máximo de 5 variables de ajuste, una población con 15% de incidencia en NIC, requerirían más de 333 pacientes a incluir.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluirán de manera consecutiva a todos los pacientes sometidos a procedimiento de cateterismo coronario en sala de hemodinamia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, institución pública de enseñanza especializada de tercer nivel no afiliada a seguridad social y que recibe pacientes referidos de cualquier parte del país, aunque primordialmente de la zona central. La captura de datos se llevará a cabo de manera retrospectiva en el periodo comprendido del 1º de enero del 2011 al 31 diciembre 2011. Las características clínicas basales y bioquímicas necesarias se obtendrán a través del expediente clínico. Los datos del procedimiento realizado se obtendrán de las notas del servicio de hemodinamia así como las características del procedimiento. Respecto al seguimiento de los pacientes, posterior a la coronariografía se tomarán datos con respecto a la función renal como creatinina sérica para el cálculo del filtrado glomerular en los siguientes 3 años a fin de evaluar el impacto a mediano plazo del procedimiento y de las estrategias farmacológicas en la función renal.

Factibilidad del estudio: En nuestro Instituto la realización de éste estudio retrospectivo, es factible debido al número de pacientes sometidos a intervención con utilización de medio de contraste que se presentan en número promedio de 800 por año, se posee con los recursos humanos e intrahospitalarios necesarios, y será relevante para ensayos clínicos posteriores en nuestra población.

DEFINICION DE VARIABLES

Nefropatía inducida por medio de 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 o a criterios según KDIGO

La creatinina sérica basal:

- Medición minina dentro de los 3 meses previos a procedimiento
- Creatinina pre intervención.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos serán resumidos como media $\pm$ desviación estándar o mediana con rango intercuartílico en caso de medidas cuantitativas y proporciones para variables categóricas. La prueba de normalidad será Shapiro-Wilks y las variables categóricas serán comparadas entre sí con prueba de χ^2 de Pearson, las variables cuantitativas serán analizadas entre categorías de una segunda variable con prueba de t de Student o U-Mann Whitney según su distribución. Las variables significativas en análisis bivariado serán introducidas a un modelo de riesgos proporcionales de COX. Una $P < 0.05$ será considerada como significativa. Se empleará programa SPSS versión 16. Se construirá curva de Kaplan Meier para la progresión en enfermedad renal a lo largo del tiempo, comparándose con prueba de Log Rank entre pacientes con y sin uso de bloqueadores del sistema de renina.

RESULTADOS

Se registraron un total de 578 pacientes que ingresaron de manera consecutiva a sala de hemodinamia en el periodo de enero del 2011 a diciembre del mismo año, se excluyeron 225 pacientes de los cuales 58 fueron sometidos a cirugía cardíaca y en 167 se perdió el seguimiento mayor a 90 días, incluyéndose 353 en quien se logró un seguimiento completo.

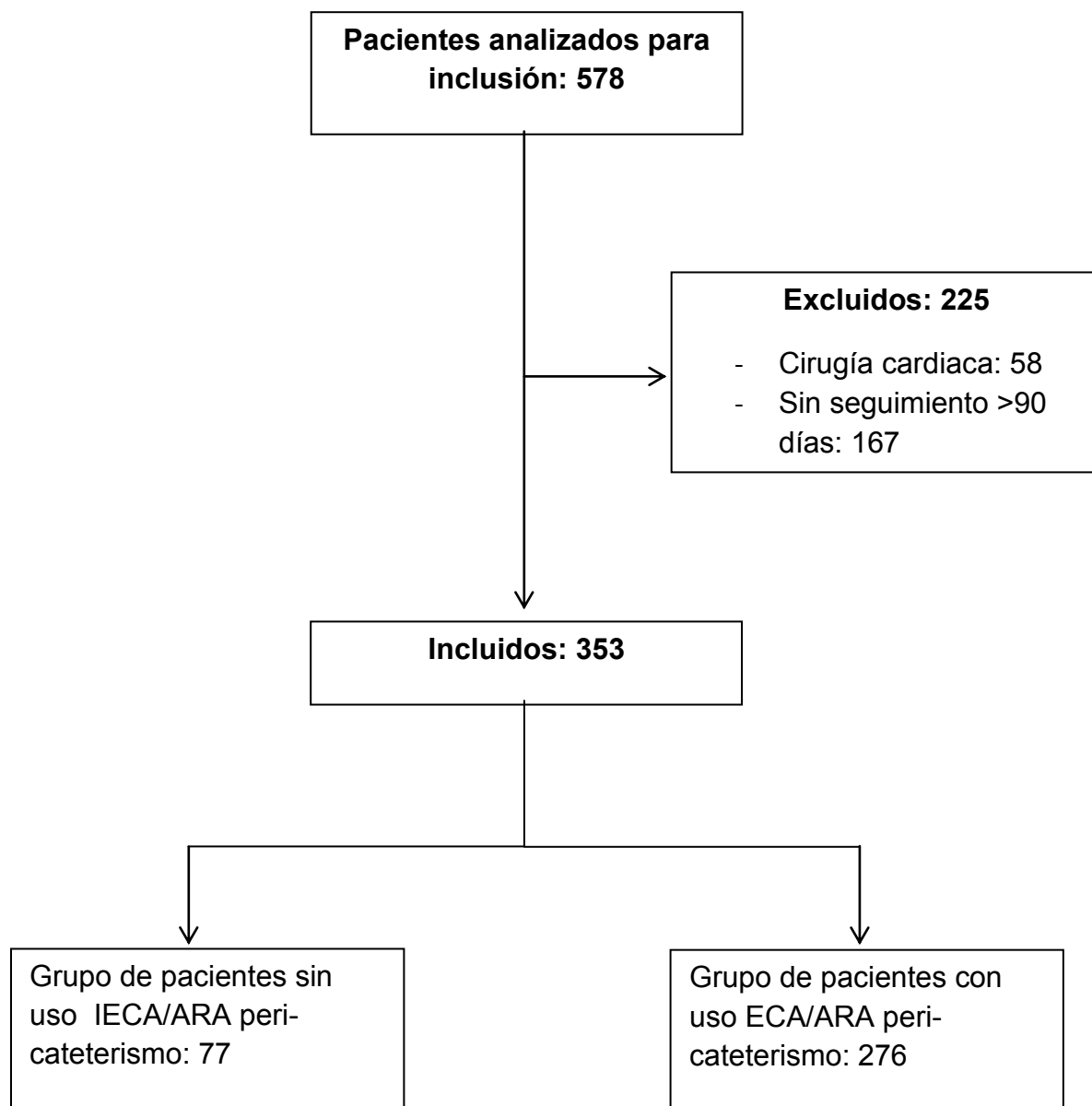


Figura 1. Diagrama de flujo de cohorte del estudio

CARACTERÍSTICAS INICIALES

Un total de 353 pacientes fueron incluidos de los cuales 283 (80.2%) fueron hombres, la edad fue de 58.9 ± 12.1 años, recibieron IECA 106 (30%) previo a cateterismo y 285 (80.7%) durante el seguimiento, fueron diabéticos 164 (46.4%), hipertensos 189 (53.5%), con enfermedad renal crónica previa 42 (11.9%), con creatinina sérica mínima pre cateterismo 0.9 mg/dl (0.8-1.0), presentando una tasa de filtrado glomerular basal por CKD EPI 87.5 ml/min (73.1-99.9), con antecedente de cardiopatía isquémica 39 (11.1%) y con el diagnóstico de SICA a su ingreso 331 (93.8%), presentando choque cardiogénico y uso de balón intra aórtico de contra pulsación 10 (2.8%), realizándose en 126 (35.7%) cateterismo de urgencia. (Tabla 1).

TABLA No. 1 CARACTERÍSTICAS PRE CATETERISMO

Características	Total N=353 Media $\pm$ SD Mediana (25-75th)	SIN IECA/ARA PERI CATETERISMO n=77 Media $\pm$ SD Mediana (25- 75th)	CON IECA/ARA PERI CATETERISMO n=276 Media $\pm$ SD Mediana (25- 75th)	p
Masculino (%)	283 (80.2)	55 (71.4)	228 (82.6)	0.029*
Edad (años)	58.9 ± 12.1	59.5 ± 12.7	58.7 ± 11.9	0.639
IECA/ARA previo a CTT (%)	106 (30)	24 (31.2)	82 (29.7)	0.805
IECA/ARA seguimiento (%)	285 (80.7)	47 (61)	238 (86.2)	0.001*
Tiempo seguimiento (meses)	24 (6-36)	24 (6-36)	24 (6-36)	0.569
Talla (m)	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.504
Peso (kg)	76 (70-85)	74 (68-84)	76 (70-85)	0.198
Índice de masa corporal	27.5 (25.4-30.1)	26.7 (25.1-29.1)	27.6 (25.6-30.3)	0.117
ERC previa (%)	42 (11.9)	15 (19.5)	27 (9.8)	0.021*
Diabetes mellitus 2				0.025*
No (%)	189 (53.5)	42 (54.6)	147 (53.3)	
Sin insulina (%)	45 (12.7)	16 (4.5)	29 (10.5)	
Con insulina (%)	119 (33.7)	19 (24.7)	100 (36.2)	
Hipertensión arterial (%)	189 (53.5)	39 (50.7)	150 (54.4)	0.565
PA. Sistólica (mmHg)	125.6 ± 18.9	121.6 ± 20.8	126.7 ± 18.3	0.039*

PA. Diastólica (mmHg)	76.9 ± 11.3	75.3 ± 12.8	77.4 ± 10.8	0.159
PA. Media (mmHg)	93.1 ± 12.9	90.8 ± 14.7	93.8 ± 12.3	0.067*
FC (latxmin)	77 ± 14.1	79.8 ± 15.1	76.2 ± 13.7	0.044*
Fracción de eyección VI	48.5 ± 10.8	47.8 ± 12.5	48.6 ± 10.3	0.563
Ant. Cardiopatía Isq. (%)	39 (11.1)	12 (15.6)	27 (9.8)	0.151
Síndrome Coronario A.				0.001*
No (%)	22 (6.2)	16 (20.8)	6 (2.2)	
Sin ST (%)	151 (42.8)	22 (28.6)	129 (46.7)	
Con ST (%)	180 (51)	39 (50.7)	141 (51.1)	
Choque/BIAC (%)	10 (2.8)	6 (7.8)	4 (1.5)	0.009*
CTT de urgencia (%)	126 (35.7)	29 (37.7)	97 (35.1)	0.683
Stent (%)	239 (67.7)	41 (53.3)	198 (71.7)	0.002*
CKD-EPI basal (ml/min)	87.5 (73.1-99.9)	84.4 (65.8-96.9)	88 (74.2-100.2)	0.156
Creatinina mínima pre CTT (mg/dl)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.0)	0.732
Cateterismo Urg. (%)	126 (35.7)	29 (37.7)	97 (35.1)	0.683
Hemoglobina (g/dl)	14.1 ± 1.9	13.5 ± 2.3	14.3 ± 1.8	0.001*
Glucosa pre CTT (mg/dl)	116 (98-156)	122 (96-166)	116 (98.5-152)	0.633
Triglicéridos (mg/dl)	137 (106-192)	133 (96-204)	140 (108-191)	0.514
Colesterol (mg/dl)	160.9 ± 40.3	162.7 ± 44.9	160.4 ± 39	0.651
HDL (mg/dl)	34.5 ± 8.2	34.4 ± 9.3	34.6 ± 7.9	0.903
Bilirrubina (mg/dl)	0.8 (0.6-1.0)	0.7 (0.6-1.1)	0.78 (0.6-1.0)	0.981
Troponina I >0.2	269 (76.2)	60 (77.9)	209 (75.7)	0.689
Medio de contraste (ml)	180 (109-250)	150 (86-250)	187 (118.5-260)	0.072*
DESENLACES				
NIC (%)	47 (13.3)	19 (24.7)	28 (10.1)	0.001*
CKD 90 días (%)	85 (24.6)	17 (22.7)	68 (25.2)	0.654
CKD 3 años (%)	141 (39.9)	28 (36.4)	113 (40.9)	0.468
TSR (%)	5 (1.4)	3 (3.9)	2 (0.7)	0.071*

INCIDENCIA DE NIC

En la población total, la incidencia de NIC fue en 47 pacientes (13.3%), presentándose en el 24.7% de los 19 pacientes del grupo sin uso de IECA/ARA peri cateterismo, mientras que fue menor en el grupo de IECA/ARA peri cateterismo representando el 10.1% de los 28 pacientes. Los pacientes del grupo de IECA/ARA tuvieron mayor enfermedad renal crónica 27% vs 15% ($p= 0.021$), DM2 46.7% vs 29.2% ($p= 0.025$), mayor diagnóstico de SICA 97.8% vs 79.3% ($p= 0.001$), mayor utilización de stent 71.7% vs 53.3% ($p= 0.002$), presentaron una cifra mayor de PAS 126.7 ± 18.3 mmHg vs 121 ± 20.8 mmHg ($p= 0.039$) y de presión arterial media 93.8 ± 12.3 mmHg vs 90.8 ± 14.7 ($p= 0.067$), mayor valor de hemoglobina 14.3 ± 1.8 g/dl vs 13.5 ± 2.3 g/dl ($p= 0.001$), más volumen de medio de contraste 187 ml (118.5-260) vs 150 ml (86-250) ($p= 0.072$). Presentando menor frecuencia cardiaca en el grupo de IECA/ARA 76.2 ± 13.7 latidos por minuto vs 79.8 ± 15.1 y menor choque/BIAC 1.5% vs 7.8% ($p= 0.009$). (Tabla 1).

VARIABLES SIGNIFICATIVAS

En el grupo de pacientes pertenecientes al uso peri cateterismo de IECA/ARA, fue en quienes se presentaron el porcentaje más alto de las variables significativas para el desarrollo de NIC.

Los pacientes en tratamiento previo a la realización del cateterismo con IECA/ARA no presentaron una diferencia importante en el riesgo de NIC en relación a quienes no los consumían, con un 25% vs 24.5% respectivamente. El haber recibido IECA/ARA peri cateterismo disminuyó la incidencia de NIC de 24.5% a 9.3% para el grupo de pacientes no tratado previamente, presentando inclusive disminución en el grupo tratado previamente con el uso de los medicamentos de manera intrahospitalaria de 25% a 12.2%. (1A).

Los pacientes que presentaron menor valor de hemoglobina peri cateterismo tuvieron mayor riesgo de presentar NIC independientemente del uso IECA/ARA 2. El uso de IECA/ARA peri cateterismo sin importar el valor de hemoglobina sérica, disminuyó la incidencia de NIC de 18.5% a 8.6% en los pacientes con Hb sérica mayor de 12 g/dl y de 39.1% a 21.2 % en los pacientes con Hb menor de 12 g/dl. (Gráfica 1B).

Los pacientes que presentaron enfermedad renal crónica peri cateterismo tuvieron mayor riesgo de presentar NIC independientemente del uso de IECA/ARA. El uso de IECA/ARA peri cateterismo disminuyó la incidencia de NIC de 16.1% a 8% en los pacientes sin enfermedad renal crónica, teniendo el mayor impacto como protector en los pacientes con enfermedad renal crónica de 60% a 29.6%. (Gráfica 1C).

Los pacientes que presentaron DM peri cateterismo tuvieron mayor riesgo de presentar NIC independientemente del uso de IECA/ARA. El uso de IECA/ARA peri cateterismo disminuyó la incidencia de NIC de 16.7% a 7.5% en los pacientes sin DM, teniendo el mayor impacto como protector en los pacientes con DM de 34.3% a 13.2%. (Gráfica 1D).

Los pacientes que presentaron SICA con elevación o sin elevación de segmento ST peri cateterismo tuvieron mayor riesgo de presentar NIC independientemente del uso de IECA/ARA. El uso de IECA/ARA peri cateterismo disminuyó la incidencia de NIC con un mayor impacto en SICA sin elevación del segmento ST de 31.8% a 10.8% y con una menor disminución en SICA con elevación de segmento ST de 28.2% a 8.5%. (Gráfica 1E).

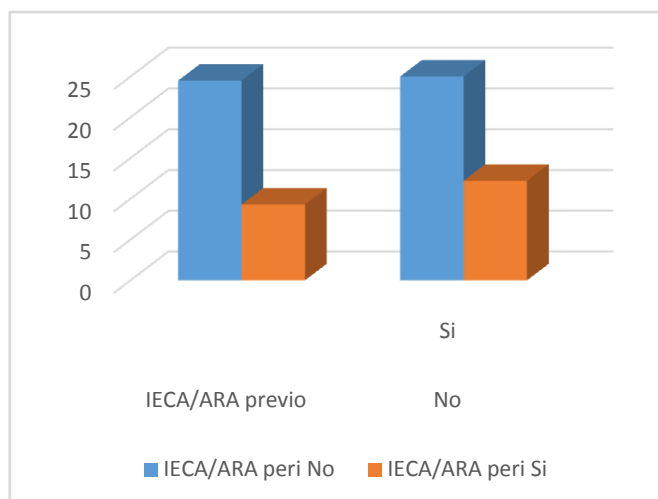
Los pacientes que presentaron clase funcional cardiaca de la NYHA I-II tuvieron mayor riesgo de NIC en relación a clase III-IV independientemente del uso de IECA/ARA. El uso de IECA/ARA peri cateterismo disminuyó la incidencia de NIC con un mayor impacto en los pacientes con clase funcional I-II NYHA de 28.3% a 10.3%, con una menor disminución en pacientes con clase funcional cardiaca III-IV de 11.8% a 8.8%. (Gráfica 1F).

Los pacientes con tratamiento con IECA/ARA2 peri cateterismo que presentaban una presión arterial media mayor de 85 mmHg, tuvieron una disminución de la incidencia de NIC en un 9.2% vs 35.4%, resultando deletéreo cuando tenían una presión arterial media inferior a 85 mmHg con una mayor incidencia de NIC 12.9% vs 6.9%. (Gráfica 1G).

GRAFICA No. 1.

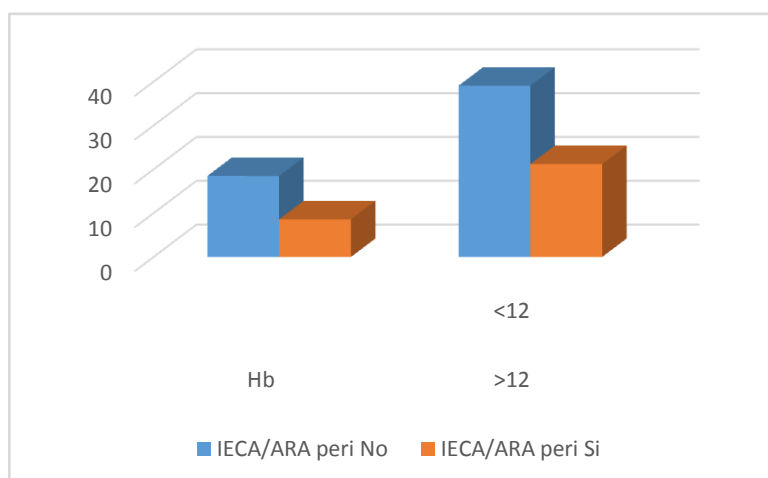
A

		IECA/ARA previo	
		No	Si
IECA/ARA peri	No	24.5%	25%
	Si	9.3%	12.2%



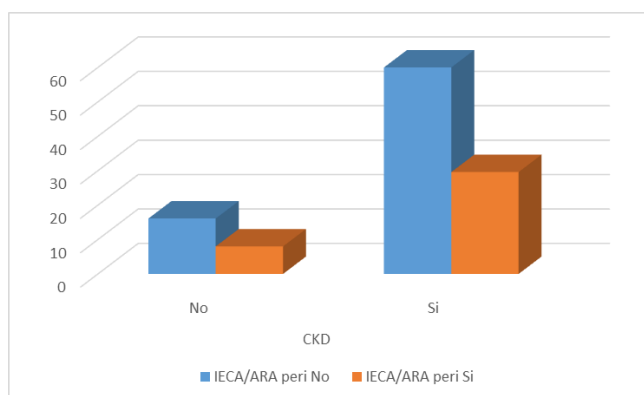
B

		Hb	
		>12	<12
IECA/ARA peri	No	18.5%	39.1%
	Si	8.6%	21.2%



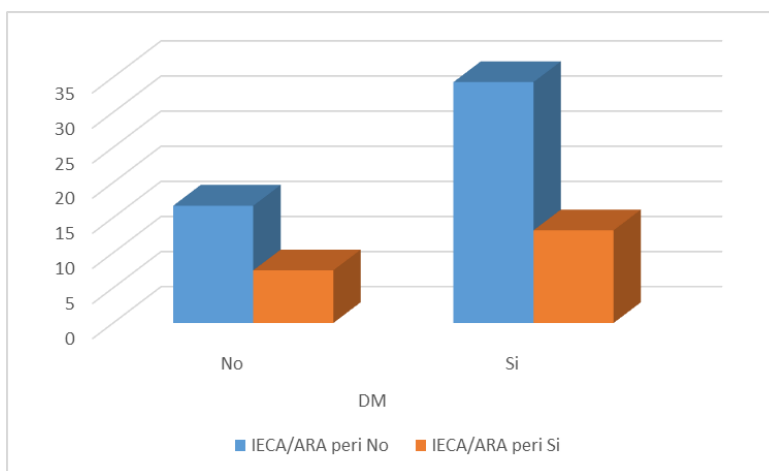
C

		ERC	
		No	Si
IECA/ARA peri	No	16.1%	60%
	Si	8%	29.6%



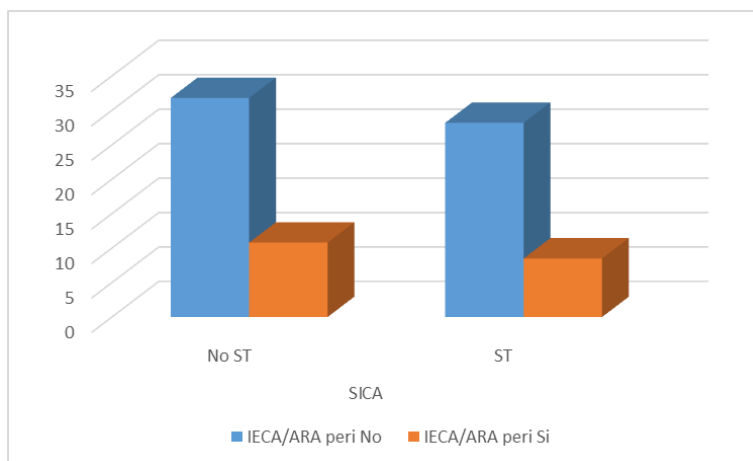
D

		DM	DM
		No	Si
IECA/ARA peri	No	16.7%	34.3%
	Si	7.5%	13.2%



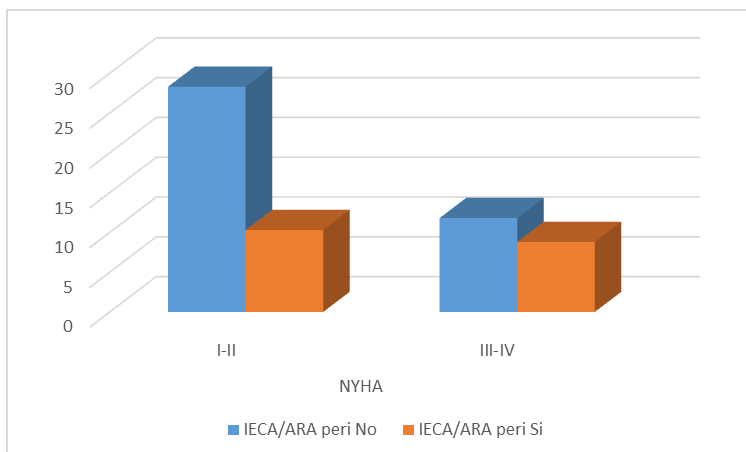
E

		SICA	SICA
		No ST	ST
IECA/ARA peri	No	31.8%	28.2%
	Si	10.8%	8.5%



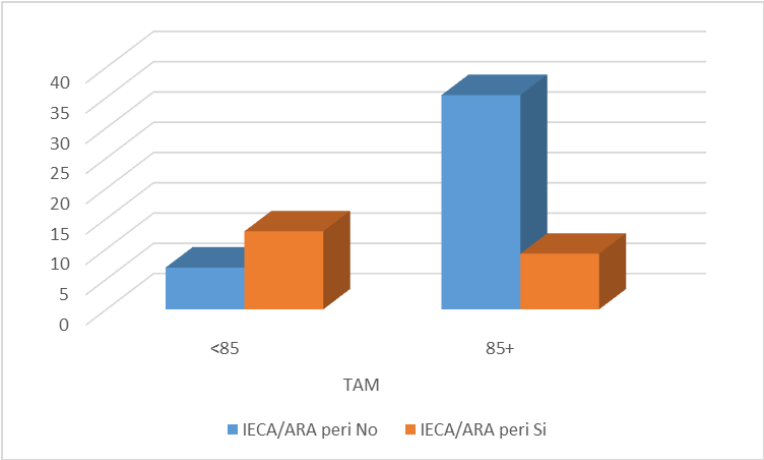
F

		NYHA	NYHA
		I-II	III-IV
IECA/ARA peri	No	28.3%	11.8%
	Si	10.3%	8.8%



G

		TAM (mmHg)	
		<85	>85
IECA/ARA peri	No	6.9%	35.4%
	Si	12.9%	9.2%



PROGRESION A ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Respecto a la progresión de la enfermedad renal en el tiempo, el grupo de pacientes que no presentó NIC con uso o no de IECA/ARA2 peri cateterismo no presentaron una diferencia significativa a los 36 meses de seguimiento a diferencia de los pacientes con NIC y uso de IECA/ARA2. En los pacientes con NIC sin tratamiento con IECA/ARA2 se observó una mayor progresión de enfermedad, destacando la separación en las curvas entre los pacientes con IECA/ARA2 sin NIC y los pacientes en tratamiento IECA/ARA2 con NIC. (Gráfica No 2).

GRAFICA No.2. Kaplan Meier

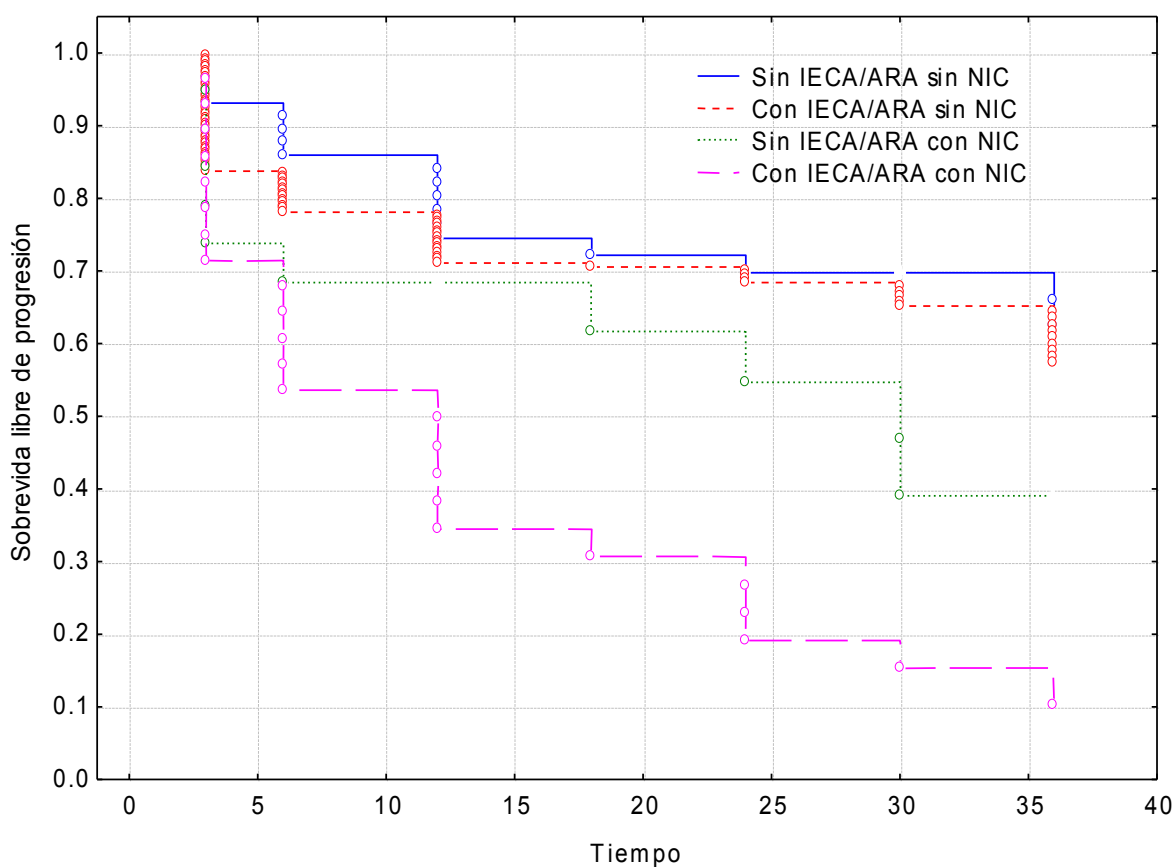


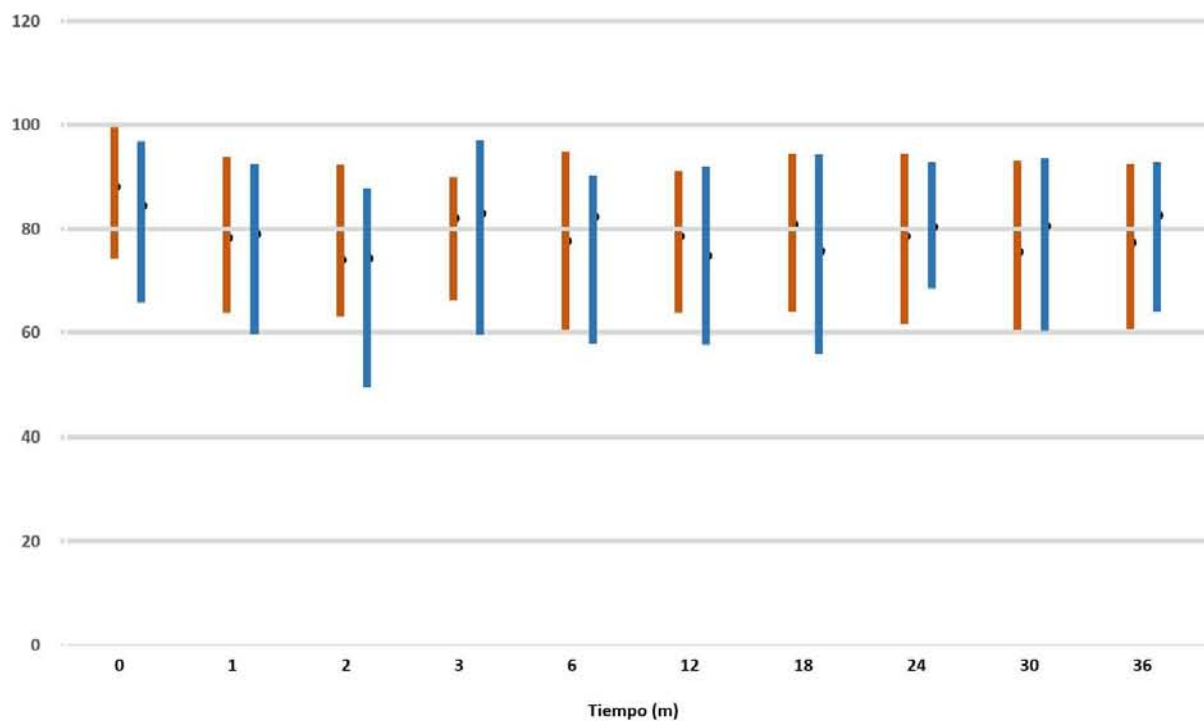
Tabla No. 2. Análisis multivariado con regresión logística para progresión en enfermedad renal

Regresión de COX para progresión en enfermedad renal							
	B	SE	Wald	P	HR	IC 95.0%	
Hb_12.5_15			11.677	0.003			
Hb_12.5_15(1)	0.589	0.204	8.356	0.004	1.803	1.209	2.688
Hb_12.5_15(2)	0.781	0.251	9.675	0.002	2.183	1.335	3.571
CKDEPI_75	-0.908	0.222	16.735	0.000	0.403	0.261	0.623
HAS	0.599	0.180	11.066	0.001	1.821	1.279	2.591
IECA_ARA_per i	0.349	0.222	2.465	0.116	1.417	0.917	2.189
NIC	1.019	0.210	23.501	0.000	2.771	1.835	4.183

En el análisis multivariado con regresión de COX para progresión en enfermedad renal crónica, el uso de IECA/ARA2 peri cateterismo mostró un HR 1.41 (IC 95%, 0.91-2.18, $p= 0.116$), al ser ajustado para hemoglobina, TFG por CKD EPI, Hipertensión arterial y NIC, resultó no significativo comparado con otros factores importantes para progresión en enfermedad renal. (Tabla No.2).

El cambio en el filtrado glomerular a lo largo del tiempo fue de -0.348 (-2.073 a -0.071) ml/min/mes en pacientes que recibieron IECA/ARA2 peri cateterismo vs -0.325 (-1.567 a 0.125) ml/min/mes en pacientes sin uso de IECA/ARA2 con una $p= 0.177$, sin ser significativo para el grupo de IECA/ARA2 debido a que el deterioro puede explicarse tras el ajuste al resto de factores importantes para progresión de enfermedad renal. (Gráfica No. 3).

GRAFICA No.3 Disminución de filtrado glomerular en el tiempo



DISCUSIÓN

En la presente cohorte retrospectiva la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en la población total fue del 13.3%, superior en relación a la reportada en la población general, sin embargo éste valor se corresponde con la literatura respecto a nuestro subgrupo de pacientes que caracterizada por síndrome coronario agudo y sometidos a coronariografía con exposición a medio de contraste, subgrupo en el cual la incidencia puede ser muy elevada, reportándose una incidencia aproximada de 14.5% ⁽²¹⁾.

El interés del estudio fue reconocer el efecto del bloqueo del sistema de angiotensina en la función renal a corto y mediano plazo, al realizar el análisis de NIC en los pacientes no tratados o tratados con IECA/ARA2 peri cateterismo, se encontró un efecto protector en favor del grupo de pacientes tratados con IECA/ARA2, con una incidencia de 10.1% vs 24.7%, destacando además en éste grupo de pacientes tratados que el efecto protector se presentó aun cuando presentaban más factores de mal pronóstico al ser expuestos a medio de contraste como fue DM, enfermedad renal previa y mayor utilización de volumen de medio de contraste, siendo la mejoría independiente del valor de hemoglobina, presentando a pesar de éstos factores un mayor impacto en la disminución de la incidencia en los pacientes que se inicia tratamiento peri procedimiento en relación a los que consumían IECA/ARA2 de manera crónica con una incidencia de 12.2% vs 25%, situación ya evaluada en algunos ensayos clínicos como el de Gupta y cols., donde se inició tratamiento con captopril peri cateterismo, reportando de igual manera una disminución del riesgo de NIC tan alta como un 79% ⁽²²⁾, de la misma manera Wolak y cols., con su evaluación del impacto a las 48 hr de la administración de IECA/ARA2 lo sugieren como seguro antes y después del procedimiento ⁽²⁰⁾.

Otro de los hallazgos relevantes en relación a nuestro tipo de población resultó en la evaluación hemodinámica, siendo mayor el impacto protector en los pacientes con clase funcional NYHA I-II en los que disminuyó la incidencia de 28.3% a 10.3% en comparación con clase funcional III-IV donde se redujo solamente de 11.8% a 8.8% y demostrando efecto deletéreo cuando se administra a pacientes con presión arterial media < 85 mmHg donde se incrementa la incidencia de 6.9% a 12.9%. Hasta el momento no están claros los mecanismos por lo que pudiera resultar benéfica su administración previa al procedimiento, pero creemos que pudiera estar relacionado a mecanismos directos de la actividad de angiotensina a nivel intrarrenal, como el incremento de NO2 dependiente de bradicinina, prostaciclina y portaglandina E2, efecto vasodilatador intrarrenal, así como antiproliferativo ⁽¹⁸⁾.

En relación al efecto del bloqueo de angiotensina en la función renal y la progresión de la enfermedad renal en el tiempo, el uso de IECA/ARA2 peri cateterismo mostró un HR 1.41 (IC 95%, 0.91-2.18, p= 0.116), al ser ajustado para hemoglobina, TFG por CKD EPI, Hipertensión arterial y NIC que son factores bien conocidos para progresión en enfermedad renal crónica, resultó no significativo para incremento en la progresión en enfermedad renal crónica, con una disminución del filtrado glomerular de -0.348 (-2.073 a - 0.071) ml/min/mes en pacientes que recibieron IECA/ARA2 peri cateterismo vs -0.325 (-1.567 a 0.125)

ml/min/mes en pacientes sin uso de IECA/ARA2 con una $p= 0.177$, que de la misma forma sugiere que el deterioro puede explicarse por otras variables, tras el ajuste al resto de factores importantes para progresión de enfermedad renal.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

- El tamaño de muestra se redujo del número total inicial de pacientes, por lo que presenta un desbalance entre quienes no recibieron y recibieron tratamiento con IECA/ARA2.
- El carácter retrospectivo inherente del estudio, por lo tanto existen variables que no se pueden controlar.
- El seguimiento no fue estandarizado, únicamente se utilizó toda la información disponible a través del expediente clínico.
- El seguimiento fue a corto plazo, por lo que se debió ser más estricto en la definición empleada para progresión en enfermedad renal crónica, con disminución igual o mayor de 15 ml/min durante el seguimiento del estudio, motivo por el que no se utilizó una definición más habitual como 30 ml/min.

CONCLUSIONES

El uso de IECA/ARA2 peri cateterismo mostró una disminución en la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en nuestra población.

En el seguimiento que se realizó como máximo a tres años en nuestra población, el uso de IECA/ARA2, no mostró tener una diferencia significativa para progresión a enfermedad renal crónica.

Estos resultados deberán ser confirmados en otros estudios, al igual que explorar los mecanismos asociados y el impacto en la progresión en enfermedad renal crónica a un plazo más largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media associated nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996;5:127-133.
2. Mehran R. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International* (2006) 69, S11–S15.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
4. Spatz C. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade Therapy on Incidence of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Iran Journal of Kidney disease*. 2012;6:432-6.
5. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L, et al. Risk Factors for contrast-related acute kidney injury according to risk, injury, failure, loss, and end-stage criteria in patients with coronary interventions. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4:116-22.
6. P C Yat Wong, Z Li, J Guo, A Zhang. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy, *International Journal of Cardiology* 158 (2012) 186–192.
7. Steven MD. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8)(suppl S-b):S9-S20
8. Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:155-59
9. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24:261-71
10. Hollenberg NK, Fisher NDL, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*. 1998;32:387-92.
11. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24:261-71
12. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449-56.
13. Steven MD. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8)(suppl S-b):S9-S20
14. Mann DL, et al. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction-a matter of dose. *N Engl J Med* 2003;349:1963-1965
15. Opie LH, Enhanced angiotensin-II activity in heart failure: reevaluation of the counterregulatory hypothesis of receptor subtypes. *Cir Res* 2001; 88:654-658

16. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 783-755
17. Steven MD. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm.*2007;13(8)(suppl S-b):S9-S20
18. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al., for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1454-70.
19. Terry KW. Renin Angiotensin Aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 1273-1292
20. Wolak T, et. al. Renal safety and angiotensin II blockade medications in patients undergoing non-emergent coronary angiography: a randomized controlled study. *Isr Med Assoc J.* 2013 Nov;15(11):682-7
21. Spatz C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade therapy on incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2012 Nov;6(6):432-6
22. Gupta RK, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.* 1999 Sep-Oct;51(5):521-6.
23. Ximing Li. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor appropriate for contrast-induced nephropathy? A meta-analysis about this field. *jcard.*2011.12.068
24. Rosenstock J. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *International Urology and Nephrology.* 2008 (40): 749-755
25. Baris, Nezil. The effects of chronic usage of enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on contrast induced nephropathy in low risk patients. *Anatol J Cardiol.* 2013; 13: 245-250.
26. Umrudin Z. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast induced nephropathy. *J Nephrol.* 2012; 25(5):776-81
27. Goo J, et. al., Effect of renin-angiotensin-system blockers on contrast-medium-induced acute kidney injury after coronary angiography. *Korean J Intern Med.* 2014;29(2):203-9.
28. Kisi D, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Mar;25(3):759-64

29. Toprak O, et al. The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Jun;3(2):98-103.9
30. Li XM. Impact of benazepril on contrast-induced acute kidney injury for patients with mild to moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl).* 2011; (14):2101-6.
31. Kedrah AE. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren in the prevention of experimental contrast-induced nephropathy in the rat. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35(6):425-30
32. Peng F, et. al, Impact of renin-angiotensin-aldosterone system-blocking agents on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a prospective study and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(3):262-8.)
33. Jo SH. The impact of Renin-Angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4,493 patients. *Cardiology.* 2015;130(1):4-14