



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA



Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Departamento de Nefrología

Ciudad de México, agosto 2016

TÍTULO: "Interacción inversa entre los diuréticos de asa y los
bloqueadores del sistema renina-angiotensina en la nefropatía inducida por
medio de contraste posterior a coronariografía"

TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

LUCERO SALGADO AMBROSIO

Tutor:

Dr. Armando Vázquez Rangel



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



Dr. Juan Verdejo París
Director de Enseñanza

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefe del Departamento de Nefrología

Dr. Armando Vázquez Rangel
TUTOR DE TESIS
Médico Adscrito al Departamento
de Nefrología

Lucero Salgado Ambrosio
Médico Residente de tercer año
Departamento de Nefrología

AGRADECIMIENTOS

*“Señor, haz que sea moderado en todo,
pero insaciable en mi amor por la ciencia.
Aparta de mí la idea de que lo puedo todo.*

*Dame la fuerza, la voluntad y la ocasión
para ampliar cada vez más mis conocimientos.*

*Que pueda hoy descubrir en mí saber
cosas que ayer no sospechaba,
porque el arte es grande,
pero el espíritu del hombre
puede avanzar siempre más adelante”*

Oración de Maimónides

A mi esposo, por su amor y paciencia.

A mis padres por su apoyo incondicional, su impulso a diario.

A mi hermanita, por cambiar mi vida con su existencia.

Al Dr. Armando Vázquez Rangel, por su asesoría y coordinación para la adecuada realización de éste trabajo, por todas sus enseñanzas.

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad”.

Albert Einstein

Índice

Marco teórico

Justificación

Pregunta de investigación

- Objetivo primario

- Objetivo secundario

Materiales y métodos

- 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

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda o nefropatía inducida por medio de contraste (NIC), describe una disminución de la función renal que ocurre con la administración de contraste generalmente intra-arterial yodado, y con una relación temporal clara, habitualmente evidente entre 2 a 5 días posteriores. Si bien la definición clásica implica un aumento de la creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl o un aumento relativo de $\geq 25\%$ a las 48 a 72 horas después de la exposición al contraste, en la actualidad se acepta emplear los criterios de clasificación de lesión renal aguda por las guías KDIGO, correspondiendo a incremento absoluto de 0.3 mg/dl o relativo en 50% en creatinina sérica.¹

La NIC es la tercera causa más común de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados.² La incidencia de NIC entre los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (PCI) varía de 2% a 25%,^{3,4}

FACTORES DE RIESGO PARA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

Entre los factores de riesgo descritos se encuentran la edad avanzada, la función renal basal, insuficiencia cardíaca previa o la insuficiencia cardíaca en la presentación, intervención coronaria percutánea previa, el modo de presentación (síndrome coronario no agudo, o infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST), diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, paro cardíaco, anemia, uso de balón de contrapulsación y choque cardiogénico. Entre estos factores, la presentación de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, choque cardiogénico y la insuficiencia renal crónica avanzada basal han sido reportados como los predictores más fuertes de NIC.⁵

En la escala de riesgo de Mehran, un conjunto similar de factores predicen el riesgo de CI-AKI: creatinina basal, hipotensión, balón de contrapulsación intraaórtico, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, edad > 75 años, anemia, y el volumen de contraste.³

Tabla 1. Predicción del riesgo de reducción de la filtración glomerular después de un procedimiento percutáneo coronario. Adaptado de Mehran et al.

Factor de riesgo		Puntaje
Presión sistólica < 80 mm Hg por más de 1 hora Soporte inotrópico		5
Uso de balón de contrapulsación		5
Falla cardíaca (NYHA III o IV), Historia de edema pulmonar o ambos.		5
Edad ≥ 75 años		4
Hematocrito $< 39\%$ para hombres o $< 36\%$ para mujeres		3
Diabetes		3
Volumen de medio de contraste		1 por cada 100 ml
Creatinina sérica mayor de 1.5 O Tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m ² SC		2, 40 a < 60 ml/min/1.73 m ² 4, 20 a 39 ml/min/1.73 m ² 6, < 20 ml/min/1.73 m ²
Puntuación		
Puntaje total	Riesgo de incremento de creatinina sérica mayor de 0.5 o del 25%	Riesgo de diálisis
≤ 5	7.5	0.04
6 to 10	14.0	0.12
11 to 15	26.1	1.09
≥ 16	57.3	12.6

PATOGÉNESIS DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

Los principales mecanismos causantes de NIC incluyen vasoconstricción renal, dando como resultado hipoxia medular, posiblemente mediada por alteraciones en el óxido nítrico, endotelina, y / o la adenosina, además de toxicidad tubular directa e indirecta, con la generación de especies reactivas del oxígeno, contribuyendo la viscosidad y osmolaridad del medio de contraste. ⁶⁻¹²

A diferencia de otros tipos de NTA, la NIC se caracteriza generalmente por una recuperación relativamente rápida de la función renal. Hay por lo menos dos posibilidades para explicar la corta duración de NIC:

1. El grado de necrosis tubular (NTA) es mucho menos severa que la observada en otros entornos.
2. La disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) se debe a cambios funcionales en las células epiteliales del túbulo en lugar de necrosis propiamente dicha. Este fenómeno puede ser debido a la redistribución de las proteínas de transporte de la membrana basolateral a la membrana luminal. ¹³

Probablemente los factores prerrenales u obstrucción intratubular contribuyen a la patogénesis, ya que la fracción excretada de sodio (FENa) puede ser <1 por ciento en los pacientes con NIC, a diferencia de los pacientes con isquemia o NTA inducida por toxinas. ¹⁴ Sin embargo la NIC es casi siempre no oligúrica, y por ello la importancia de un FENa <1 no está claro.

Vasoconstricción renal

Aunque la vasoconstricción renal global (y reducción del flujo sanguíneo renal) no parecen correlacionarse bien con el aumento en la concentración de creatinina en suero ¹⁴, las reducciones en el flujo de sangre medular pueden ser importantes. ⁸

Una reducción adicional en el flujo de sangre medular puede ocurrir debido a efectos de la viscosidad. El lecho vascular medular renal, los vasos rectos, se compone de largos vasos de pequeño diámetro. El flujo de sangre se ve facilitado por el mantenimiento de baja viscosidad, que puede ser marcadamente alterada por los medios de contraste.⁷ El aumento de viscosidad también puede aumentar la presión intersticial tubular, que reduce aún más el flujo de sangre medular.

Papel del sistema renina-angiotensina

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es una cascada hormonal que interviene en el control de la homeostásis 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. Es importante mencionar que la renina, también se sintetizada en otros tejidos, incluyendo cerebro, glándula adrenal, ovario, tejido adiposo visceral, así como a nivel cardíaco y tejido vascular. 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 cardíaca, hipertrofia vascular y cardíaca, 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.

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. La aldosterona 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. ¹⁶

Los efectos a nivel 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 otro lado la sobre-activación del SRAA intrarrenal puede contribuir a la fisiopatología de estados de retención de sodio, como hipertensión e insuficiencia cardíaca. ¹⁶

El SRAA presenta 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 lo cual 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. ¹⁷

En el 40 a 60% de los pacientes con hipertensión leve a moderada, 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 los 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. ¹⁸

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 cardíacos), 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 perindopril para ictus recurrente) y el estudio EUROPA (Estudio europeo para la reducción de eventos cardíacos con perindopril 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. ¹⁹

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. ²⁰

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA NEFROPATIA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE

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 coronariografía 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. ²¹

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, se incluyeron 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. ²²

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. ²³

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 estandarizados, 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 ($I^2=81.7\%$, $p<0.0001$). ²⁴

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, por ejemplo en el estudio de Rosenstock y cols, un ensayo clínico aleatorizado en el cual el objetivo fue evaluar los efectos de suspender los IECAS o ARA2 antes de la angiografía coronaria y la incidencia de la nefropatía inducida por contraste posterior a coronariografía. En un total de 220 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC estadio 3 y 4, TFG 15 a 60 ml/min/1.73m²) en tratamiento médico con IECAS o ARA2 fueron aleatorizados a tres grupos, el grupo uno: con suspensión del IECA/ARA2, grupo dos: con continuación de dicha terapia y el tercer grupo de pacientes con estadios 3 y 4 pero sin bloqueo del SRAA. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos ($p=0.66$), la incidencia de NIC fue de 6.2%, 3.7% y 6.3% respectivamente. No existió diferencia significativa entre los grupos en la creatinina medida y la TFG de manera basal y posterior a la administración de contraste. La conclusión de este estudio fue 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. ²⁵

En cuanto al bloqueo del SRAA como factor de riesgo para NIC han existido de igual manera estudios donde se identifica como factor deletéreo. En el estudio de Baris, et al., una cohorte prospectiva, donde se incluyeron un total de 295 pacientes divididos en tres subgrupos acorde al uso previo de bloqueo del SRAA IECAS ($n=106$), sin uso de bloqueo de SRAA ($n=95$), 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 incidencia 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. ²⁶

Umrudin et al. realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en 201 pacientes divididos en 2 grupos, un grupo de 96 pacientes con nefropatía inducida por contraste (NIC) y un grupo control de 105 pacientes. 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 medidas de nefroprotección. 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 IECA/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 de manera razonable discontinuar su uso 48 horas antes de la exposición a medio de contraste, especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo. ²⁷

En su estudio Goo JJ. et al., evaluó 1472 pacientes sometidos a coronariografía, a quienes se midió la creatinina sérica antes y después de la angiografía coronaria, se identificó que los pacientes que tomaban bloqueadores del SRAA tenían mayor edad, mayor creatinina sérica basal, menor tasa de filtrado glomerular y recibían mayor volumen de medio de contraste. Mediante regresión logística se encontró que el bloqueo del SRAA, la edad, falla cardíaca severa, volumen de medio de contraste, nivel de hemoglobina y tasa de filtrado glomerular fueron factores predictores de AKI. Posterior al ajuste en relación al resto de factores de riesgo mediante regresión logística múltiple, se encontró que el bloqueo del SRAA estaba asociado con una mayor incidencia de NIC (OR 1.55; $p=0.026$). ²⁸

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 previas 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. ²⁹

También existe controversia en los estudios en los que se intentó utilizar el bloqueo del SRAA como medida de nefroprotección, 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 $\pm$ 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, 5 pacientes (8.3%) desarrollaron NIC en el grupo de captopril y 1 paciente (3%) en el grupo control, ésta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.02$), a pesar de ser una muestra pequeña, en este estudio el uso de captopril se presenta como un factor de riesgo para el desarrollo de NIC. ³⁰

En el estudio de Li Xm y cols., donde se evaluó el efecto de la administración de benazepril en el desarrollo de NIC en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada sometidos a intervención coronaria percutánea. Se incluyeron 114 pacientes quienes fueron aleatorizados al grupo de benazepril ($n=52$) y el grupo control ($n=62$). En el grupo de benazepril, los pacientes recibieron benazepril 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 benazepril comparado con el grupo control, pero sin significancia estadística (3.45% vs 9.68%, $P=0.506$). Comparado con el grupo de benazepril, 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 benazepril (0.67 ± 12.67) ml/min/1.73m² vs grupo control (-3.33 ± 12.39) ml/min/1.73 m², $P=0.092$). Este estudio concluyó que benazepril tiene efecto protector en aquellos pacientes con función renal leve (≥ 60 a ≤ 89 ml/min⁻¹/1.73 m⁻²) y moderadamente deteriorada (≥ 30 a ≤ 59 ml/min⁻¹/1.73 m⁻²) durante la coronariografía y que el uso de este medicamento previo al estudio es seguro. ³¹

En el meta-análisis realizado por Peng F., y cols., evaluaron el impacto del tratamiento previo con IECAS o los ARA2 previo la intervención coronaria y el riesgo de NIC en las 72 horas posteriores a la administración de medio de contraste. En este meta-análisis se incluyó además un estudio prospectivo, se incluyeron 401 pacientes para intervención coronaria percutánea, en el brazo de sin IECAS se incluyeron 134 pacientes, en el grupo con IECAS 204 pacientes, y 63 pacientes en el grupo de ARA2. respecto al meta-análisis se incluyeron 14 ensayos controlados, un total de 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 la creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular y 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 12 estudios donde se comparó el uso del bloqueo del SRAA en un total de 4,493 pacientes sometidos a procedimientos donde se utilizó 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, $p<0.01$, $I(2)=0.0\%$). Se encontró mayor riesgo en el tratamiento continuado en los pacientes con edad avanzada y 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 la evidencia.

En cuanto a los efectos protectores del bloqueo del sistema renina-angiotensina a través del bloqueo del receptor AT1 en pacientes usuarios de diuréticos de asa en un estudio publicado en 2002 por Chen HH et. al. se demostró el efecto protector del bloqueo del sistema renina-angiotensina a través de la administración de losartán. Se estudiaron diez pacientes con falla cardíaca crónica estable (clase II-III NYHA) con fracción de eyección 35% o menos. Antes del estudio se buscó estandarizar la dieta de los pacientes a 120 meq de sodio al día. Los pacientes recibieron una dosis estable de diuréticos, digoxina e IECA dos semanas antes del estudio. Todos los pacientes recibieron 40 mg de furosemide y se aleatorizaron para recibir una sola dosis de losartan o placebo y dos semanas después se cruzaron. Lo que se encontró fue que en los pacientes que recibieron furosemide con losartan la excreción de sodio urinario fue más alto comparado con los que recibieron furosemide con placebo ($p < 0.05$). La presión arterial media fue mayor en los pacientes con losartan versus placebo ($p < 0.05$) la tasa de filtración glomerular y flujo plasmático renal también fueron mayores. Los niveles de aldosterona se suprimieron en los pacientes a quienes se les dio losartan. Este estudio pone de evidencia el papel fisiopatológico de los receptores AT1 en la mediación de las propiedades renales y suprarrenales perjudiciales del tratamiento con diuréticos en la falla cardíaca. En concreto, el antagonismo bloqueo del receptor AT1 conserva la filtración glomerular y el flujo plasmático así como la excreción de sodio durante el tratamiento con diuréticos, además este estudio demuestra que el bloqueo de la angiotensina II en pacientes con uso de diurético. Por lo tanto, este estudio apoya la estrategia de que el bloqueo de la angiotensina II en pacientes en tratamiento con diuréticos con falla cardíaca para preservar hemodinámica renal y la función tubular y suprime la aldosterona. ³⁴

Los mecanismos por los que el antagonismo del receptor AT1 mantiene la TFG son varios e incluyen el aumento del flujo sanguíneo renal y la presión hidrostática transglomerular con la atenuación de la retroalimentación glomerular tubular. ³⁵

Este estudio concluyó que las acciones perjudiciales de la furosemida en la reducción de la TFG y flujo plasmático fueron abolidos con losartán antagonista del receptor AT1. Una de las limitaciones del presente estudio es que se llevó a cabo en un estado de retiro de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, lo que puede afectar los resultados clínicos.

MANEJO DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE

Hasta el momento, no existe un tratamiento específico una vez que la NIC se desarrolla, por lo que la mejor estrategia es la prevención. Muchas terapias potenciales han sido probadas para la prevención de la NIC; sin embargo, muy pocos tratamientos han demostrado ser eficaces. Numerosos estudios clínicos han evaluado acetilcisteína, bicarbonato de sodio intravenoso, vitamina C, vitamina E, antagonistas de calcio, dopamina, el pre-acondicionamiento isquémico remoto, las estatinas y otros tratamientos para la prevención de la NIC. Derivados de sus resultados, las siguientes medidas generales preventivas han sido sugeridas en la literatura:

- La realización de estudios no contrastados preferentemente en pacientes de alto riesgo.
- El uso de dosis más bajas de contraste ³⁶ y evitar realizar estudios repetitivos que estén poco espaciados (de 48 a 72 horas). Las técnicas especializadas durante la angiografía coronaria, como la ecografía intravascular, pueden reducir significativamente el volumen de contraste.
- Evitar la depleción de volumen o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales pueden aumentar la vasoconstricción renal.
- Administración de solución salina intravenosa o bicarbonato de sodio.
- Administración de acetilcisteína como potencial efecto antioxidante.
- Uso de agentes contrastados no iónicos iso- o hipo-osmolares.
-

EFFECTO DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN Y USO DE DIURÉTICOS

Si no existen contraindicaciones para la expansión de volumen, se recomienda la administración de líquidos intravenosos isotónicos antes, durante y varias horas después de la administración de contraste. El tipo de solución IV óptimo no están bien establecidos, aunque las guías KDIGO en el 2012 recomendaban la administración de solución salina preferentemente versus bicarbonato de sodio.

El tiempo y la velocidad de administración son independientes del tipo de líquido IV y varían entre pacientes hospitalizados y ambulatorios: en pacientes ambulatorios se puede administrar a 3 ml/kg durante la hora previa al procedimiento y de 1-1,5 ml / kg / hr durante el procedimiento y hasta cuatro a seis horas después del procedimiento la administración de al menos 6 ml/kg independientemente del tipo solución IV. En pacientes hospitalizados 1 ml/kg/hr durante 6 a 12 horas previas al procedimiento, intraprocedimiento, y de 6 a 12 horas después del procedimiento.

Administración de solución salina intravenosa - En un estudio publicado en 2008 se analizaron una serie de estudios que evaluaron la administración de solución salina intravenosa, la conclusión de dicho estudio fue que la administración de solución salina intravenosa previene la nefropatía por medio de contraste. Esto se demostró en un estudio prospectivo, aleatorizado de 1620 pacientes tratados con solución salina isotónica (0.9%) versus solución salina al medio (0.45%) a una velocidad de 1 ml/kg/hr, iniciando la mañana del procedimiento y continuando hasta las 8 de la mañana siguiente. Los pacientes en cada grupo recibieron aproximadamente 450, 350 y 1200 ml de líquido antes, durante, y después del procedimiento, respectivamente.

La incidencia global de NIC fue de 1.4% y fue significativamente menor en los pacientes que recibieron solución salina isotónica (0.7 vs 2%). La ventaja con solución salina isotónica fue más acentuada en los pacientes diabéticos (0 vs 5.5%) y los que recibieron >250 ml de contraste (0 vs 3%). Sin embargo, no hubo diferencia para aquellos con enfermedad renal significativa pre-existente (creatinina sérica >1.6 mg/dl (14 vs 17%).

El papel de la hidratación en la prevención de la NIC esta ampliamente demostrado, por ejemplo, en un estudio publicado por Jurado-Román et. al el objetivo fue evaluar el rol de la hidratación para prevenir la NIC en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea, se incluyeron 408 pacientes de manera prospectiva los cuales fueron aleatorizados para recibir hidratación con solución salina a 1 ml/kg/h desde el inicio del procedimiento, durante y hasta 24 hrs posteriores versus no recibir hidratación. Se excluyeron pacientes con ERC con requerimiento de diálisis y aquellos pacientes con falla cardíaca Killip III o IV. La infusión se disminuyó a 0.5 ml/k/h si los pacientes presentaban FEVI < 40% o si presentaban Killip III o IV durante o después del procedimiento.

La NIC se presentó en 14% del total de la población de estudio: 21% en el grupo sin hidratación vs 11% en el grupo de hidratación con solución salina ($p=0.016$). La aparición de NIC fue asociada significativamente con mortalidad (15.2% vs 2.8% $p=0.0001$). En el análisis multivariado los únicos predictores de NIC fueron la hidratación (OR [0.29 [0.14 to 0.66]; $p=0.003$) y la hemoglobina previa al procedimiento (OR [0.69 [0.59 to 0.88]; $p<0.0001$). La conclusión de este estudio fue que la hidratación con solución salina intravenosa durante la intervención coronaria percutánea reduce el riesgo de NIC hasta en un 48.8%.³⁷

HIDRATACIÓN GUIADA POR PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Como hemos mencionado anteriormente, la administración de líquidos intravenosos previo a la exposición al medio de contraste es uno de las herramientas preventivas que han demostrado disminución de la aparición de NIC. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo (enfermedad renal crónica con TFG <60 ml/min/1.73 m², DM2, HAS, etc), se ha propuesto la administración de líquidos intravenosos guiada por parámetros hemodinámicos con la intención de garantizar un adecuado volumen intravascular.

En un estudio publicado recientemente Qian G, et. al. el objetivo principal fue evaluar la administración de líquidos intravenosos guiado por PVC en pacientes con falla cardíaca, y enfermedad renal crónica para la prevención de NIC. Este fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado en China, se asignaron 264 de manera aleatoria para recibir hidratación guiada por PVC previo a la administración de medio de contraste (n: 132) versus hidratación estándar (n: 132). Se incluyeron pacientes con FEVI $<50\%$ y con por lo menos un episodio de falla cardíaca en el año previo y con filtrado glomerular estimado de 15 a 60 ml / min /1,73 m², calculado por MDRD. NIC se definió como un aumento absoluto de la creatinina sérica $>0,5$ mg/dl (o un aumento relativo $>25\%$ en comparación con la basal).

Los pacientes en el grupo con hidratación guiada por PVC se dividieron en 3 subgrupos según el nivel de PVC inicial, el grupo 1 (PVC <6 cm H₂O), grupo 2 (PVC 6 a 12 cm de H₂O), y el grupo 3 (PVC >12 cm H₂O) . La velocidad de administración de los líquidos intravenosos se guió por PVC de la siguiente manera: 3 ml / kg / h para el grupo 1, 1,5 ml / kg / h para el grupo 2, y 1 ml / kg / h para el grupo 3. La velocidad de infusión intravenosa fue de ajustada de manera dinámica acuerdo con el nivel de PVC por hora durante la hidratación. Si la PVC de los pacientes experimentaron un aumento de entre los grupos, (por ejemplo, si la PVC aumentó de 8 cm H₂O a 13 cm H₂O, el paciente cambiaba del grupo 2 al grupo 3), y se cambiaba la velocidad de infusión de 1,5 ml / kg / h a 1 ml / kg / h. Si la PVC del paciente aumentaba de 8 cm H₂O a 12 cm H₂O, la tasa de líquido se mantenía en 1,5 ml / kg / h. El grupo control fue hidratado a 1 ml / kg / h. La hidratación fue 6 h antes hasta 12 h después del procedimiento, por lo tanto, ambos grupos de estudio recibieron líquidos intravenosos durante el mismo tiempo, pero a un ritmo diferente.

Los objetivos secundarios fueron los eventos adversos después del procedimiento: edema pulmonar agudo, infarto de miocardio, muerte por cualquier causa y NIC que requiere terapia de reemplazo renal.

El volumen medio total de solución salina isotónica administrada al grupo de hidratación guiada por PVC fue significativamente mayor que en el grupo control (1827 $\pm$ 497 ml vs. 1,202 $\pm$ 247 ml; $p<0,001$). CIN fue menos frecuente en el grupo de hidratación guiada por PVC que el grupo control (15,9% vs. 29,5%). La incidencia de la insuficiencia cardíaca aguda durante la hidratación no difirieron entre los 2 grupos (3,8% vs. 3,0%). Los volúmenes de solución salina isotónica administrados en el grupo de hidratación guiada por PVC eran todos significativamente mayores que en el grupo control (719 $\pm$ 331 ml vs 385 $\pm$ 71 ml en la fase de pre-procedimiento, $p<0,001$; 130 $\pm$ 66 ml vs. 86 $\pm$ 45 ml en fase intraprocedimiento, 978 $\pm$ 403 ml vs 731 $\pm$ 181 ml en fase de post-procedimiento, $p<0,001$).

En este estudio la incidencia total de NIC para los pacientes de alto riesgo fue del 22,7% (60 de 264):15,9% (21 de 132) en el grupo de hidratación guiada por PVC frente 29,5% (39 de 132) en el grupo control ($p < 0,006$).

Las diferencias de resultados entre NIC en grupos de estudio fueron probablemente debido a la expansión de volumen más agresivo guiado por PVC. Los pacientes con peor FEVI ($<40\%$) obtuvieron un mayor beneficio para la prevención de NIC guiada por hidratación mediante análisis dinámico de PVC (17,5% vs. 33,3%).

En cuanto a los efectos adversos la incidencia de infarto de miocardio fue menor en el grupo de tratamiento guiado por PVC y la terapia de reemplazo renal también fue significativamente menor en el grupo de tratamiento guiado por PVC en comparación con el grupo control (4 [3,0%] vs. 13 [9,8%]; $p < 0.019$). La incidencia de la insuficiencia cardíaca aguda 90 días no fue diferente entre los 2 grupos (9 [6,8%] frente a 10 [7,6%]; $p < 0.500$). Las conclusiones de este estudio fueron que una administración de líquidos intravenosos guiada por PVC puede ser segura y eficaz en la prevención de la NIC en pacientes con enfermedad renal crónica y falla cardíaca. Este estudio encontró que la hidratación guiada por PVC resultó en una reducción significativa del 46% en la variable principal de NIC y una reducción significativa del 59% en los principales eventos clínicos adversos en comparación con el tratamiento estándar. ³⁸

Brar SS et.al realizaron un estudio aleatorizado de grupos paralelos, ciego, de fase 3, en el cual se evaluó la eficacia de un nuevo protocolo de administración de líquidos intravenosos basado en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo para la prevención de la lesión renal aguda inducida por contraste en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco (se excluyeron procedimientos de urgencia). El objetivo primario fue la aparición de la lesión renal aguda inducida por contraste. Se aleatorizaron 396 pacientes de 18 años o más sometidos a cateterismo cardíaco con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 ml / min por 1.73 m² o menos y uno o más de varios factores de riesgo (diabetes mellitus, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad mayor a 75 años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 a expansión de volumen guiada por la presión diastólica final del ventrículo izquierdo ($n = 196$) y grupo control ($n = 200$) que recibieron un protocolo estándar de administración de líquidos. Ambos grupos recibieron por vía intravenosa cloruro de sodio 0.9% a 3 ml / kg 1 h antes del cateterismo cardíaco.

La tasa de administración se ajustó de acuerdo con la presión diastólica final del ventrículo izquierdo: 5 ml / kg / h para presión diastólica final del ventrículo izquierdo inferior a 13 mm Hg, 3 ml / kg / h para la presión de 13 a 18 mm Hg y 1.5 ml / kg / h si la presión era mayor de 18 mm Hg. El grupo de control fue hidratado a 1.5 ml / kg/ h. La administración de líquidos comenzó al antes del procedimiento (antes de la exposición de contraste), durante el procedimiento, y por 4 h post-procedimiento en ambos grupos. Por lo tanto, ambos grupos de estudio recibieron líquidos intravenosos a la misma duración pero a diferentes velocidades.

La NIC fue menos frecuente en los pacientes en el grupo guiado por presión diastólica final del ventrículo izquierdo (6.7% [12/178]) que en el grupo control (16.3% [28/172]; riesgo relativo 0.41, IC del 95% 0.22-0.79; $p = 0.005$). En este estudio se concluyó que la hidratación guiada por la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo parece ser segura y eficaz en la prevención de la lesión renal aguda inducida por contraste en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. ³⁹

USO DE DIURÉTICOS Y NEFROPATIA POR MEDIO DE CONTRASTE

Aunque es eficaz en el alivio de los síntomas producidas por el edema en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la natriuresis inducida por diuréticos puede estar asociada con reducciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo plasmático renal efectivo (FPRE), que posteriormente pueden reducir la duración de la natriuresis.

Además del incremento del gasto urinario a través de aporte de líquidos intravenosos cuyo resultado es la dilución del medio de contraste dentro de los túbulos renales y con ello la reducción de la toxicidad renal directa. Se ha descrito que los diuréticos de asa pueden proteger contra la isquemia medular ocasionada por el medio de contraste.⁴⁰ Sin embargo, también existen estudios en donde la furosemida fue asociada a efectos deletéreos probablemente como resultado de la vasoconstricción inducida por la depleción de volumen intravascular con lo cual se exacerbaría el efecto deletéreo inducido por el medio de contraste.^{40-41.}

En un estudio publicado en 1994 se estudiaron de manera prospectiva a 78 pacientes con enfermedad renal crónica (creatinina sérica 2.1 +/- 0.6 mg/dl) sometidos a coronariografía, los cuales fueron asignados de manera aleatoria a recibir solución salina al 0.45% a 1 ml/kg/h 12 hrs antes y 12 hrs después de la coronariografía, solución salina con manitol y solución salina con furosemide, el manitol (25 g) y la furosemide (80 mg) fueron administrados previo al procedimiento, se midieron creatinina antes del procedimiento y a las 48 hrs posteriores, NIC fue definida como un incremento de al menos 0.5 mg/dl dentro de las 48 hrs posteriores al procedimiento. 20 pacientes (26%) cumplieron criterios de NIC, 3 de 28 pacientes del grupo de solución salina, 7 de 25 pacientes del grupo de manitol y 10 de 25 pacientes del grupo de furosemide, el mayor incremento en la cantidad de creatinina se presentó en el grupo de furosemide. Este estudio concluyó que en pacientes con enfermedad renal crónica quienes son sometidos a coronariografía la hidratación con solución salina al 0.45% 12 hrs antes y 12 hrs después de la administración del medio de contraste provee mejor protección contra aparición de NIC comparada con la administración de manitol o furosemide, independientemente de si eran diabéticos o no.⁴³

En el estudio **PRINCE (Prevention of Radiocontrast Induced Nephropaty Clinical Evaluation)** demostró que la diuresis forzada lograda con una sola dosis de diurético en combinación con reposición de líquidos intravenosos de acuerdo al gasto urinario evitando la deshidratación proporciona efecto protector contra la IC-AKI, este estudio también demostró que la IC-AKI que requiere terapia de remplazo renal no se presentó en los pacientes que mantuvieron un gasto urinario > 150 ml/hr.⁴⁴

El estudio **MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention)** publicado en 2012, investigó el efecto de la diuresis forzada con infusión de furosemida e infusión de solución salina intravenosa de acuerdo a la diuresis, usando un dispositivo novedoso diseñado para la prevención de la nefropatía inducida por contraste (NIC). Se estudiaron 170 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que se sometieron a coronariografía, fueron aleatorizados a recibir furosemide con hidratación de acuerdo a la uresis (grupo FMH, n: 87) o hidratación intravenosa con solución salina isotónica estándar (grupo control; n: 83). El grupo FMH recibió un bolo intravenoso de 250 ml de solución salina normal para 30 min seguido de un bolo intravenoso (0,5 mg / kg)

de furosemide. La velocidad de infusión de la hidratación se ajustó automáticamente para reemplazar el gasto urinario del paciente. Cuando el gasto urinario fue > 300 ml / h, los pacientes fueron sometidos a coronariografía. La reposición de líquidos se mantuvo durante el procedimiento y durante 4 h post-tratamiento. NIC fue definida como un incremento $> 0,5$ mg / dl o un aumento del 25% en la creatinina sérica sobre la basal. En el grupo de FMH cuatro (4,6%) pacientes desarrollaron NIC versus 15 en el grupo control (18%) ($p = 0,005$). También hubo una menor incidencia de complicaciones intrahospitalarias en los pacientes del grupo FMH versus los controles (8% vs. 18%, $p = 0,052$). Se concluyó que en los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a procedimientos coronarios con producción de orina inducida por furosemide e hidratación ajustada a la uresis se reduce significativamente el riesgo de CIN y puede estar asociada con mejoría de la evolución hospitalaria. ⁴⁵

Briguori et. al han reportado una serie de estudios utilizando el sistema RenalGuard en pacientes sometidos a procedimientos que requieren administración de medio de contraste (angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea, etc) con alto riesgo de desarrollar NIC (pacientes con filtración glomerular estimada < 30 ml/min/ 1.73 m² y/o un índice de Mehran > 11 y/o un índice de Gurm $> 7\%$). En su estudio publicado en 2011 se aleatorizaron a dos grupos (146 pacientes en cada grupo) a recibir solución con bicarbonato de sodio y N- acetilcisteína vs hidratación con solución salina, N-acetilcisteína y furosemide controlado por el sistema RenalGuard. El grupo control presentó mayor grado de lesión renal aguda: (estadio 2 y 3) (7 de 30 pacientes [23%] vs 1 de 16 pacientes [6%]; $p = 0.14$ en el grupo RenalGuard. NIC con requerimiento de diálisis ocurrió en 6 pacientes en el grupo de control (4,1%) en comparación con 1 paciente en el grupo RenalGuard (0,7%; $p = 0,056$; OR, 0,16; IC 95%, 0,02 a 1.13). Concluyeron que el grupo controlado por el sistema RenalGuard fue superior en la prevención de NIC principalmente cuando se consigue un gasto urinario > 300 ml/h con dosis bajas de furosemide y sin presentar desequilibrio hidroelectrolítico importante. ⁴⁶

Este mismo autor en su estudio publicado en marzo de 2016, prospectivo, observacional (de enero de 2011 a septiembre de 2014) en donde nuevamente utilizó el sistema RenalGuard con la finalidad de mantener un gasto urinario > 300 ml/h, se estudiaron a 400 pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/ 1.73 m² y/o un índice de Mehran > 11 y/o un índice de Gurm $> 7\%$. 60% de los pacientes incluidos eran diabéticos, la TFG media fue de 30 ± 9 ml/min/ 1.73 m². La media de edad en la población general fue 75 ± 9 años. El objetivo primario de este estudio fue identificar la relación entre NIC y el gasto urinario antes, durante y después del procedimiento, de manera secundaria identificar la presentación de edema agudo pulmonar y desequilibrio hidroelectrolítico. El gasto urinario fue mantenido por al menos 4 hrs posteriores a la exposición al medio de contraste. Similar al estudio previo, se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, con IAM, edema agudo pulmonar, choque cardiogénico, diálisis, mieloma múltiple, pacientes que recibieron otros fármacos que podrían tener un impacto en AKI (bicarbonato de sodio, teofilina, dopamina, manitol, fenoldopam). En este estudio encontraron que el gasto urinario fue menor en los pacientes con NIC en la fase per-procedimiento (208 ± 117 vs 283 ± 160 ml / h, $p < 0,001$) y en la fase intraprocedimiento (389 ± 198 vs 483 ± 225 ml / h, $p = 0,009$). El mejor umbral para la prevención NIC fue un gasto urinario intraprocedimiento $\text{UFR} \geq 450$ mL / h (área bajo la curva de 0,62, $p = 0,009$, sensibilidad 80%, especificidad 46%). la intervención coronaria percutánea (hazard ratio [HR] 4,13; IC del 95%: 1,81 a 9,10; $p < 0,001$), la fase intraprocedimiento $\text{UFR} < 450$ ml / h (HR 2,27, IC del 95%: 1.5 a 2.1, $P = .012$) , y el total de dosis de furosemida > 0.32 mg / kg (HR 5,03, IC 95%: 2,33 a 10,87; $p < 0,001$) fueron predictores independientes de NIC. 4 pacientes (1%), presentaron edema agudo pulmonar, 16 pacientes (4%)

requirieron reposición de potasio. Ningún paciente desarrolló hipomagnesemia severa, hiponatremia o hipernatremia. Este estudio concluyó que la terapia RenalGuard es segura y eficaz para lograr a un gasto urinario alto, un gasto urinario ≥ 450 ml / h intraprocedimiento debe ser el objetivo para la prevención óptima de NIC.⁴⁷

JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda inducida por medio de contraste, es una importante causa de lesión renal aguda en nuestro centro y está asociada con prolongación de la estancia hospitalaria y elevación de los costos correspondientes, además esta asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. Investigar más acerca de los factores de riesgo asociados a la presentación de CIN resulta primordial con intención de generar estrategias que ayuden a la prevención de esta importante causa de lesión renal aguda. En nuestro centro, una gran cantidad de pacientes se encuentra bajo tratamiento con IECAS y diurético de asa al momento de la realización de la coronariografía. En un análisis previo de nuestra cohorte de pacientes se demostró una incidencia global de NIC de 13.3%, siendo menor la incidencia en los pacientes bajo uso de IECA/ARA II pericateterismo (10.1%). En la literatura se ha descrito que el uso de diuréticos pericateterismo puede ser un factor de riesgo para presentar CIN, dado que una gran cantidad de nuestros pacientes usan diuréticos de asa, consideramos de suma importancia investigar su relación con la nefropatía inducida por medio de contraste.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso concomitante de diurético de asa y bloqueadores del sistema renina angiotensina contrarresta el efecto negativo de los diuréticos de asa contra el desarrollo de nefropatía inducida por medio de contraste posterior a la realización de coronariografía?

Hipótesis nula: el uso concomitante de diuréticos de asa y bloqueo del sistema renina angiotensina no constituye un factor protector para la presentación de nefropatía inducida por medio de contraste posterior a la realización de coronariografía.

Hipótesis alterna: el uso concomitante de diuréticos de asa y bloqueo del sistema renina angiotensina constituye un factor protector para la presentación de nefropatía inducida por medio de contraste posterior a la realización de coronariografía.

OBJETIVO PRIMARIO:

Evaluar el efecto del diurético de asa y del bloqueo del sistema de angiotensina en la aparición de nefropatía inducida por 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 1º de enero del 2011 al 31 diciembre 2011 del mismo año.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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 ELIMINACIÓN

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 DE LA MUESTRA

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 $>$ 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.

DESCRIPCIÓN 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 +/- 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

De un total de 475 pacientes sometidos a coronariografía en el periodo de enero de 2011 a diciembre del mismo año, 375 (78.9%) pacientes correspondían al sexo masculino, 251 (52.8%) padecían hipertensión y 181 (38.1%) diabetes mellitus tipo 2. veintiún pacientes (4.4%) tuvieron choque cardiogénico que requirió la colocación de balón de contrapulsación aórtica, El 14.1% de la población se encontraba en una clase funcional III o IV de la New York Heart Association. 55 pacientes (11.6%) tenían historia de cardiopatía isquémica, en 424 pacientes (89.3%) su diagnóstico de ingreso fue síndrome isquémico coronario agudo y 165 pacientes (34.7%) requirieron cateterismo de urgencia. 151 pacientes utilizaban diurético de asa al momento de la administración del medio de contraste.

Del total de la población, 54 pacientes (11.4%) cumplieron criterios de nefropatía inducida por medio de contraste de los cuales 30 pacientes (19.9%) tomaban diuréticos de asa.

390 pacientes (82.1 %) tomaban IECA/ARA II (369 [77.7%] pacientes tomaban IECA, 36 [7.6%] tomaban ARA II). De estos 390 pacientes, 115 (76.2%) tomaba diurético de asa concomitante con el uso de IECA/ARA II.

La edad de los pacientes fue 59.2 +/- 12.4 años.

De los parámetros de laboratorio sobresale el nivel de hemoglobina 14 +/- 1.9 en el total de la población, 13.5 +/- 2.1 en los pacientes que recibieron diurético de asa. (ver tabla 2).

Tabla 2. Características generales de la población

	Total	Sin diuretico	Con diurético	p
	n= 475	n= 324	n= 151	
Genero masc	375 (78.9%)	263 (81.2%)	112 (74.2%)	0.081
HAS	251 (52.8%)	170 (52.5%)	81 (53.6%)	0.811
DM2	181 (38.1%)	106 (32.7%)	75 (49.7%)	0.001
Choque-Balón	21 (4.4%)	6 (1.9%)	15 (9.9%)	0.001
ICC III/IV	67 (14.1%)	38 (11.7%)	29 (19.2%)	0.029
Ant cardiopa isq	55 (11.6%)	36 (11.1%)	19 (12.6%)	0.641
SICA ing	424 (89.3%)	289 (89.2%)	135 (89.4%)	0.946
CATE URG	165 (34.7%)	108 (33.3%)	57 (37.7%)	0.347
Criterio > 50-0.3	54 (11.4%)	24 (7.4%)	30 (19.9%)	0.001
ARA peri	36 (7.6%)	31 (9.6%)	5 (3.3%)	0.016
IECA peri	369 (77.7%)	255 (78.7%)	114 (75.5%)	0.434
ARA/IECA peri	390 (82.1%)	275 (84.9%)	115 (76.2%)	0.021
Edad	59.2 +/-12.4	58.9+/-12.4	60.1 +/- 12.6	0.291
Talla	1.66 +/- 0.07	1.6 +/-0.07	1.6 +/- 0.08	0.098
Hb	14 +/- 1.9	14.2 +/- 1.8	13.5 +/- 2.1	0.001
HDL	34.1 +/- 7.8	34.4 +/- 7.6	33.4 +/- 8.3	0.207

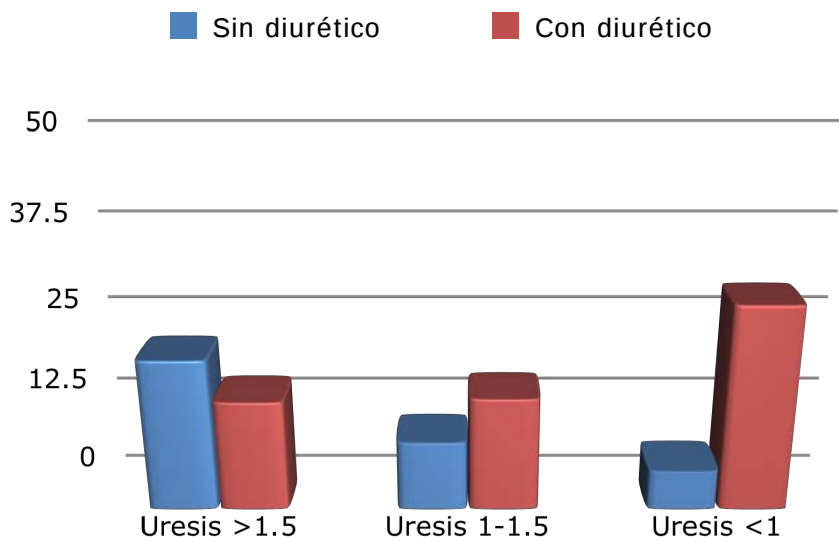
Tabla 2. Características generales de la población, continuación...

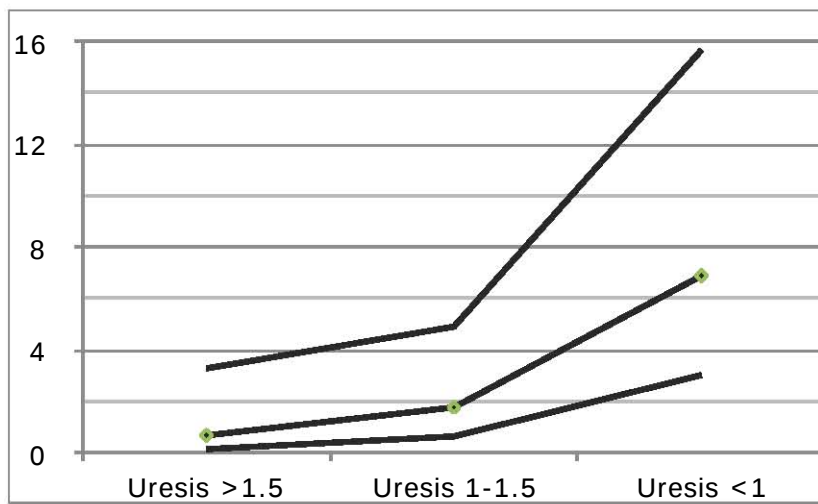
PA sist	120 (110-135)	123 (115-135)	120 (110-134)	0.057
PA diast	76 (70-85)	76 (70-85)	78 (70-84)	0.783
PAM	91.7 (83.3-100)	91.8 (84.6-100)	91.7 (83.3-98.7)	0.368
Peso	76 (70-84)	76 (70-85)	75 (68-84)	0.097
IMC	27.4 (25.2-30.1)	27.7 (25.2-29.9)	27 (25-30.4)	0.268
FEVI	50 (42-55)	50 (45-60)	43 (35-50)	0.001
TFG	86.4 (71-99.9)	87.7 (73.8-100)	80.3 (63.5-98.2)	0.009
Crea	0.9 (.8-1.1)	0.9 (0.8-1)	0.9 (0.8-1.2)	0.039
Glu	113 (96-152)	110 (96-145)	127 (99-169)	0.006
Colest	156 (130-187)	155.5 (131.8-189)	156 (127-182)	0.407
Triglicéridos	134 (105-183)	134 (104.5-184.2)	134 (106-176)	0.898
Bilirrubinas	.78 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-0.9)	0.8 (0.6-1.0)	0.214
Medio de contraste ml	167 (92-250)	175 (90-250)	150 (96-225)	0.283
Ingresos pre	1938 (1440-2422)	1940 (1423.8-2520)	1916 (1470-1916)	0.627
Uresis pre	1650 (1300-2110)	1610 (1270-2050)	1764 (1350-2490)	0.002
Ingresos cate	2520 (1950-3152)	2630 (2084.5-3186.5)	2330 (1860-2929)	0.004
Uresis cate	1760 (1300-2310)	1750 (1287.5-2250)	1820 (1310-2520)	0.227
Ingresos pos	1991 (1644-2410)	1990 (1690-2435.3)	1995 (1578-2382)	0.438
Uresis pos	1849 (1380-2430)	1945 (1470-2535)	1580 (1240-2200)	0.001
Mehran	4 (1-7)	3 (1-6)	6 (3-9)	0.001
Uo st pre	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.7-1.0)	1 (0.8-1.4)	0.001
Uo st cate	0.9 (0.7-1.2)	0.9 (0.7-1.2)	1 (0.7-1.4)	0.040
Uo st post	1.0 (0.8-1.3)	1 (0.8-1.3)	0.9 (0.7-1.2)	0.001
Balance pre	164 (-376-758)	259 (-290-807)	-60 (-538-583)	0.001
Balance cate	721 (52-758)	815 (178-1390)	500 (-193-1065)	0.001
Balance post	135 (-440-660)	58 (-510-640)	244 (-276-810)	0.11

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	diuret_preycat	.922	.325	8.031	1	.005	2.513	1.329	4.753
	FEVI_45_ICC	.542	.337	2.587	1	.108	1.720	.888	3.331
	DM_gluc140	.556	.332	2.802	1	.094	1.744	.909	3.344
	CKDEPI_60	1.511	.360	17.591	1	.000	4.529	2.236	9.175
	anemia_Mehran	.087	.392	.049	1	.825	1.091	.506	2.354
	Constant	-3.321	.325	104.677	1	.000	.036		

a. Variable(s) entered on step 1: diuret_preycat, FEVI_45_ICC, DM_gluc140, CKDEPI_60, anemia_Mehran.





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 lo reportado en la literatura respecto a nuestro subgrupo de pacientes, el cual se caracteriza por síndrome coronario agudo y que son 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% ⁽²⁾.

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 e 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 subgrupo 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.

El contar con la evaluación de sus efectos en nuestra población en la función renal a corto y mediano plazo permitirá la toma de decisiones en el manejo, así como seleccionar pacientes candidatos a ensayos clínicos futuros para emitir una recomendación respecto al uso de IECA/ARA2, tratando de disminuir las complicaciones asociadas a la nefropatía inducida por contraste.

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:

Para la población de alto riesgo cardiovascular, sobre todo con síndrome coronario agudo, el uso de diuréticos aumenta la incidencia de NIC, sin embargo, el uso concomitante de IECA / ARA protege parcialmente de este riesgo. En los pacientes con estado adecuado de líquidos o la sobrecarga de líquidos a causa de la insuficiencia cardíaca, con la necesidad de diuréticos de asa, la reducción de la vasoconstricción local con IECA / ARA podría reducir el riesgo de CIN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berlyne N, Berlyne GM. Acute renal failure following intravenous pyelography with hypaque. *Acta Med Scand*. 1962;171:39–41.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930–936.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–1399.
4. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;122:2451–2455.
5. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, Kosiborod M, Amin AP, Weintraub WS, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Spertus JA. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e001380 doi: 10.1161/JAHA.114.001380.
6. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1542.
7. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:14.
8. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i6.
9. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94:1069.
10. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41:1408.
11. Cantley LG, Spokes K, Clark B, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44:1217.
12. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195:17.
13. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263:F488.
14. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41:1408.
15. Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140:531.
16. 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
17. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*.2006;368:1449- 56.
18. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 783-755).
19. 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.
20. Terry KW. Renin Angiotensin Aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 1273-1292
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Ximing Li. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor appropriate for contrast- induced nephropathy? A meta-analysis about this field. *jcard.*2011.12.068.
25. 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.
26. 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.
27. Umrudhin Z. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast induce nephropathy. *J Nephrol.* 2012; 25(5):776-81.
28. 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.
29. 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.
30. Toprak O, et al. The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *AnadoluKardiyolDerg.* 2003 Jun;3(2):98-103.9.
31. 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.
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 CardiovascPharmacol.* 2015;65(3):262-8.
33. Jo SH. The impact of Renin-Angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-inducednephropathy: a meta-analysis of 12 studies with 4,493 patients. *Cardiology.* 2015;130(1):4-14. doi: 10.1159/000366473. Epub 2014 Nov 21.
34. Chen HH1, et. al. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 May;284(5):F1115-9.
35. Yamada H, Sexton PM, Chai S, Adam WR, and Mendel- sohn FA. Angiotensin II receptors in the kidney: localization and physiological significance. *Am J Hypertens* 3: 250 – 255, 1990).
36. Agnon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94:1069.
37. Jurado-Román A1, et. al. Role of hydration in contrast-induced nephropathy in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015 May 1;115(9):1174-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.004. Epub 2015 Feb 12.
38. Qian G, et. al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Central Venous Pressure-Guided Fluid Administration in Chronic Kidney Disease and Congestive Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 11;9(1):89-96. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.026. Epub 2015 Dec 9.

39. Brar SS et.al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 May 24;383(9931):1814-23. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60689-9.
40. Persson PB, Hansell P, et. alt. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2006;68:1422–8.
41. Weinstein JM, Heyman S. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992;62:413–5. 7.Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331: 1416 –20.
42. Dussol B, Morange S, Loundoun A. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 2120–6.
43. Salomon R, et, al. Effects of salina, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radio contrast agents. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1416-20.
44. Stevens MA, McCullough PA, et al. A prospective random-ized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403–11.
45. Marenzi G, et. al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jan;5(1):90-7. doi: 10.1016/j.jcin.2011.08.017.
46. Briguori et. al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II). RenalGuard System in High-Risk Patients for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11):1260-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030759. Epub 2011 Aug 15.
47. Briguori et. al. RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Am Heart J*. 2016 Mar;173:67-76. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.005. Epub 2015 Dec 17.