

Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE) HOSPITAL
REGIONAL "1o DE OCTUBRE"**

**INCIDENCIA DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIO DE
CONTRASTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
SOMETIDOS A TOMOGRAFÍA CON MEDIO DE
CONTRASTE EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE
OCTUBRE DEL AÑO 2015**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEFROLOGÍA**

REGISTRO INSTITUCIONAL: 172.2017

**PRESENTA:
ERIK SANTACRUZ MENESES**

**ASESORES DE TESIS:
DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ
DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS**

Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. ANTONIO TORRES FONSECA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ
DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
ASESORES DE TESIS

PRESENTA
DR. ERIK SANTACRUZ MENESES
MEDICO SUSTENTANTE

"INCIDENCIA DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS SOMETIDOS A TOMOGRAFÍA CON MEDIO DE
CONTRASTE EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE DEL AÑO 2015"

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. ANTONIO TORRES FONSECA

JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

ASESORES DE TESIS

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

"INCIDENCIA DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS SOMETIDOS A TOMOGRAFÍA CON MEDIO
DE CONTRASTE EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE DEL AÑO
2015"

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 172.2017

NUMERO DE REGISTRO INTERNO: 1063/16



DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

JEFE DE INVESTIGACIÓN



DR. ANTONIO TORRES FONSECA

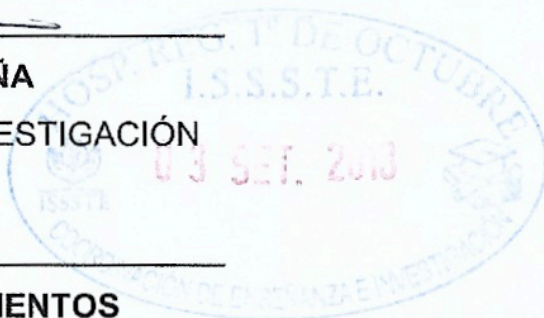
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. AMALIA GLORIA MOTA HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

ASESORES DE TESIS



I.S.S.S.T.E.
DIRECCIÓN MÉDICA

10 SEP 2018

SUBDIRECCIÓN DE REGISTRO
Y ATENCIÓN HOSPITALARIA

ENTRADA

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros en el campo de la Nefrología, especialmente a la Dra. Mota, Dr. Kaji, Dr. López, Dr. Robles, Dr. Romero, Dra. Sánchez.

A mis compañeros durante la residencia

A mi esposa y a mi madre, por su apoyo y paciencia

A los pacientes con enfermedad renal, un privilegio aprender de ustedes

Al Dr. José Vicente Rosas Barrientos y Dra. Amalia Gloria Mota Hernández por su valioso apoyo para la realización de esta tesis

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 8 |
| ABSTRACT | 10 |
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| ANTECEDENTES | 16 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 50 |
| JUSTIFICACIÓN | 50 |
| OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 51 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 51 |
| RESULTADOS | 53 |
| DISCUSIÓN | 56 |
| CONCLUSIONES | 58 |
| RECOMENDACIONES | 58 |
| BIBLIOGRAFÍA | 59 |

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

| | |
|---|----|
| TABLA 1. ESTADIOS DE LRA Y DEFINICIÓN DE NIC | 17 |
| TABLA 2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LESIÓN RENAL AGUDA EN CONDICIONES SELECCIONADAS. | 20 |
| TABLA 3 FACTORES QUE ALTERAN LA TFG | 22 |
| TABLA 4. MÉTODOS DE LABORATORIO PARA MEDIR CREATININA EN PLASMA | 26 |
| TABLA 5. ECUACIONES MAS COMUNES PARA ESTIMAR LA TFG | 30 |
| TABLA 6. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y FARMACOCINÉTICAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE | 42 |
| TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN | 54 |
| | |
| FIGURA 1. ETIOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA | 18 |
| FIGURA 2. RELACIÓN ENTRE CREATININA SÉRICA Y TASA DE FILTRADO GLOMERULAR | 28 |
| FIGURA 3. FÓRMULA DEL ACETRIZOATO DE SODIO | 37 |
| FIGURA 4. FÓRMULA ESTRUCTURAL DE LA METRIZAMIDA | 37 |
| FIGURA 5. FÓRMULA ESTRUCTURAL DEL IOHEXOL | 38 |
| FIGURA 6. FÓRMULA DEL IODIXANOL (VISIPAQUE) | 40 |
| FIGURA 7. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE | 45 |
| FIGURA 8. PRESIÓN PARCIAL DE OXÍGENO (PO ₂) EN LAS DISTINTAS REGIONES DEL RIÑÓN | 46 |

INCIDENCIA DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS SOMETIDOS A TOMOGRAFÍA CON MEDIO DE CONTRASTE EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE DEL AÑO 2015

RESUMEN

Introducción: La nefropatía inducida por medio de contraste es un tipo de lesión renal aguda que ocurre de 42 a 72 horas posterior a la administración de medio de contraste por vía parenteral en ausencia de otras causas de lesión renal aguda. Es la causa más común de lesión renal aguda iatrogénica inducida por la administración de fármacos en el área hospitalaria y la tercera causa de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados. La incidencia es altamente dependiente de la función renal previo al estudio contrastado y de otros factores de riesgo adicionales, de los cuales, la presencia de diabetes mellitus es el más importante, ocurre en menos de 3% de la población general y hasta en 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica. No se conoce la incidencia en la población en hospitalización del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

Objetivo: Reportar la incidencia de nefropatía inducida por medio de contraste en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2015

Material y métodos: Este estudio es de diseño observacional de una cohorte histórica, donde se revisaron y analizaron expedientes de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que recibieron medio de contraste durante su estancia en el área de hospitalización del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, en los servicios de Medicina Interna, Cirugía y Traumatología y Ortopedia en el periodo de enero a diciembre de 2015. Los expedientes revisados fueron de pacientes que no presentaban lesión renal en el momento previo al estudio con medio de contraste y que no presentaran otras causas de lesión renal aguda. Las variables a estudiar fueron: género, edad, índice de masa corporal, presencia de diabetes, hipertensión,

cardiopatías, uso de estatinas, uso de IECA, uso de ARA II, uso de AINEs, tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD-4 y CKD-EPI, volumen de medio de contraste, puntaje de riesgo de Mehran. Se incluyeron 100 expedientes que contaban con los datos completos y se excluyeron 45 expedientes por no contar con estudios de laboratorio de control. El análisis estadístico incluyó medidas de resumen y de dispersión, en caso de comparación de variables cualitativas se utilizó ji cuadrada y para categóricas prueba exacta de Fisher con alfa de 0.05

Resultados: En el periodo de estudio se incluyeron 100 expedientes, la incidencia acumulada fue de 6%, en los casos de NIC un caso requirió de terapia de reemplazo renal por medio de hemodiálisis, se encontró significancia estadística en los factores de riesgo: edad mayor a 75 años, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, deterioro de la TFG < 60 ml/min con la ecuación CKD-EPI y MDRD-4, score de Mehran mayor a 6 puntos y el uso de IECAS y ARA II, no se encontró significancia estadística con el IMC; uso de estatinas, uso de AINEs, niveles séricos de glucosa, ácido úrico, colesterol total y albumina.

Conclusión: La NIC es una complicación observada con la administración de medio de contraste intravenoso, en el año 2015 se encontró una incidencia acumulada de 6%, similar a lo descrito en la literatura, se observa mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años, con presencia de diabetes o hipertensión, deterioro de la tasa de filtrado glomerular y con el uso de IECAS y ARA II. Es necesario implementar un protocolo de identificación de pacientes con riesgo aumentado, pues hasta la fecha no existe tratamiento específico y por lo tanto, la mejor estrategia para prevenir complicaciones es la prevención de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Contrast-mediated nephropathy is a type of acute kidney injury that occurs 42 to 72 hours after administration of parenteral contrast medium in the absence of other causes of acute kidney injury. It is the most common cause of acute iatrogenic kidney injury induced by the administration of drugs in the hospital area and the third cause of acute kidney injury in hospitalized patients. The incidence is highly dependent on renal function prior to the contrasted study and other additional risk factors, of which, the presence of diabetes mellitus is the most important, occurs in less than 3% of the general population and up to 50% of patients with chronic kidney disease. The incidence in the hospitalization population of the Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE is not known.

Objective: To report the incidence of contrast-induced nephropathy in adult patients hospitalized at the Hospital Regional 1° de Octubre in the period from January 2015 to December 2015

Material and methods: This study is an observational design of a historical cohort, where records of patients of both sexes, older than 18 years, who received contrast medium during their stay in the hospitalization area of the Hospital Regional 1° de Octubre in the services of Internal Medicine, Surgery and Traumatology and Orthopedics, were reviewed and analyze in the period from January to December 2015. The files reviewed were of patients who did not present renal injury at the time prior to the study with contrast medium and who did not present other causes of acute kidney injury. The variables to be studied were: gender, age, body mass index, presence of diabetes, hypertension, heart disease, use of statins, use of ACE inhibitors, use of ARA II, use of NSAIDs, glomerular filtration rate estimated by MDRD-4 and CKD-EPI, volume of contrast medium, Mehran risk score. We included 100 files that had complete data and 45 files were excluded due to lack of control laboratory studies. The statistical analysis included summary and dispersion measures, in case of comparison of qualitative variables chi square was used and for categorical Fisher exact test with alpha of 0.05

Results: 100 cases were included in the study period, the cumulative incidence was 6%, in cases of CIN, one case required renal replacement therapy by means of hemodialysis, statistical significance was found in the risk factors: older age at 75 years, presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, deterioration of the GFR <60 ml / min with the equation CKD-EPI and MDRD-4, score of Mehran greater than 6 points and the use of IECAS and ARA II, found no statistical significance with the BMI; use of statins, use of NSAIDs, serum glucose levels, uric acid, total cholesterol and albumin.

Conclusion: The NIC is a complication observed with the administration of intravenous contrast medium, in 2015 an accumulated incidence of 6% was found, similar to that described in the literature, a higher risk is observed in patients older than 75 years, with presence of diabetes or hypertension, deterioration of the glomerular filtration rate and with the use of IECAS and ARA II. It is necessary to implement a protocol for the identification of patients with increased risk, because to date there is no specific treatment and therefore, the best strategy to prevent complications is the prevention of the disease.

Introducción

El primer reporte de lesión renal aguda provocado por la administración de un medio de contraste fue hace más de 50 años, desde entonces diferentes estudios han sido publicados a la fecha, aproximadamente más de 3,000 en revistas indexadas a nivel global. Hoy, el número estimado de pacientes que presentan nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) alcanza a millones de pacientes, por lo que la NIC se ha convertido en un importante problema de salud. Con más de 2 millones de cateterismos cardiacos realizados y más de 30 millones de dosis de medio de contraste administrándose anualmente, el total de pacientes afectados y los costos públicos asociados a NIC son inmensos. ¹

Debido a las múltiples definiciones de lesión renal aguda y de nefropatía inducida por medio de contraste, los diferentes estudios reportados a la fecha han variado en forma considerable los resultados entregados. En un esfuerzo de unificar criterios, el grupo internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) desarrolla en el 2011 una guía de práctica clínica para ayudar a los tratantes de enfermos renales a identificar el padecimiento, los factores de riesgo, gravedad, prevención y tratamiento. Las guías de lesión renal aguda de 2011 del grupo KDIGO definen a la lesión renal aguda en base a uno de los siguientes tres criterios: 1. Un incremento en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) dentro de 48 horas 2. Un incremento en la creatinina sérica de ≥ 2.5 veces el valor basal, el cual se sabe o presume ocurrió dentro de los 7 días previos 3. Volumen urinario de < 0.5 ml/kg/h por 6 horas. En el caso de la nefropatía inducida por medio de contraste, recomiendan utilizar los criterios citados previamente, cuando la lesión se produce posterior a la administración de medio de contraste y no se identifica otro posible factor etiológico. Sin embargo, enfatiza que para la elaboración de las guías para la nefropatía inducida por medio de contraste se toma en cuenta una de las definiciones más utilizada en la literatura, la cual caracteriza a la NIC como un incremento en la creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL (≥ 44 $\mu\text{mol/L}$) o un aumento del 25% del valor basal de creatinina sérica, evaluado a las 48 horas posterior a la exposición a medio de contraste. La sociedad de Radiología Urogenital usa la misma definición,

pero los cambios en los niveles séricos de creatinina se extienden hasta dentro de las 72 horas posterior a la administración intravascular de medio de contraste.² Otras definiciones agregan a los criterios que la elevación de la creatinina alcanza un nadir y desciende a valores basales posterior a 7 – 10 días de la administración del medio de contraste,³ sin embargo, en base a la fisiopatología de la lesión renal producida por la administración del medio de contraste que se conoce hasta el día de hoy, existe la probabilidad de daño irreversible, lo que significa que es posible que no retorne el valor de creatinina sérica a niveles previos al estudio contrastado, por lo que se recomienda no utilizar más este criterio.

En un estudio prospectivo del 2010, con el análisis de 216 casos con riesgo de NIC, se demostró que el cambio porcentual de creatinina sérica 12 horas posterior a la exposición de medio de contraste comparado con el valor basal fue el mejor predictor de NIC ($P < 0.001$), con un incremento de 5% del valor basal aportó 75% de sensibilidad y 72% de especificidad, con un área bajo la curva de 0.80 y un riesgo de 7.37 (95% CI 3.34-16.23) para una detección temprana.⁴

Debido a que no existe una terapia efectiva una vez que la lesión ha ocurrido, la prevención continúa siendo la piedra angular para todos los pacientes con riesgo de desarrollar NIC. Aunque escasa, existe evidencia de que la prevención de NIC se asocia a una reducción en el número de complicaciones a largo plazo⁵, por lo que la identificación de los factores de riesgo es esencial para cambiar el desenlace en los pacientes expuestos a medio de contraste intravascular.

La enfermedad renal crónica preexistente es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de NIC. Otros factores identificados son: la diabetes mellitus, edad mayor a 75 años, falla cardíaca, cirrosis, hipertensión, hipotensión, anemia, volumen de medio de contraste utilizado⁶, depleción de volumen peri procedimiento, proteinuria, uso concomitante de analgésicos no esteroideos y la inyección de contraste vía arterial, en el caso de infarto agudo de miocardio o intervención coronaria percutánea la hipotensión o el uso de bomba de contra pulsación aortica

han sido asociados a una mayor ocurrencia de NIC, sin embargo, es incierto que tanto los factores citados previamente en forma independiente contribuyen a deteriorar la función renal debido a que son marcadores para condiciones coexistentes, la dosis tolerable de medio de contraste dependerá también de la función renal previo al estudio.⁷

Como se mencionó previamente, existe la probabilidad de desarrollar daño renal crónico, esto se ha observado principalmente cuando los niveles séricos de creatinina se elevan a más de 0.5 mg/dL con respecto al valor basal dentro de las 24 horas posteriores al estudio. Algunos pocos estudios reportan la función renal más allá de los primeros días post exposición al medio de contraste. En un reporte de 21 pacientes mayores de 70 años, cinco de ellos presentaron elevación en los valores sanguíneos de creatinina de al menos 0.5 mg/dL del valor basal, con una probabilidad de 30 a 50% de depender de diálisis en forma permanente.⁸

La mayoría de factores de riesgo para NIC pueden detectarse por medio de la historia clínica y el examen físico, siempre tomando en consideración que el riesgo se eleva exponencialmente con el número de factores presentes. Los modelos de predicción de riesgo validados han sido desarrollados para pacientes que se trataron con intervención coronaria percutánea. Uno de los modelos más utilizados es el desarrollado por el Dr. Mehran y colaboradores. La ocurrencia de NIC en el desarrollo del puntaje fue de 13.1%, la tasa de NIC se incrementó exponencialmente a medida que el puntaje era mayor. En el conjunto de datos para validación, a mayor número de factores de riesgo se encontró mayor asociación con NIC (rango de 8.4% a 55.9% para un puntaje de bajo y alto riesgo respectivamente). Este tipo de modelos pueden proporcionar un apoyo al momento de evaluar el riesgo del procedimiento, seleccionar intervenciones profilácticas y también a estratificar a los pacientes en los distintos estudios de NIC.²

Los primeros pasos para reducir el riesgo de lesión renal son identificar la presencia de factores de riesgo y revisar cuales son las indicaciones para la administración

del medio de contraste. Algunos factores pueden ser corregidos previo a la exposición al medio de contraste al menos en forma parcial, como, por ejemplo, la depleción de volumen intravascular o el retiro de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Se considera que no es necesario medir la creatinina sérica en cada uno de los pacientes que serán expuestos a medio de contraste, pero las mediciones deberían realizarse siempre en las siguientes condiciones: administración del contraste intra-arterial, historial de enfermedad renal, proteinuria, cirugía renal, diabetes, hipertensión o gota. Se debe considerar el uso de métodos alternativos de imagen que no requieren el uso de medio de contraste para pacientes con cualquiera de los factores de riesgo para NIC.⁷

Antecedentes

Lesión renal aguda (LRA)

La LRA, previamente conocida como falla renal aguda, se caracteriza por un aumento súbito que ocurre en horas a días en la cifra de creatinina sérica y la reducción del volumen de orina. Las primeras descripciones de LRA se remontan al periodo de la antigua Grecia, momento en el cual fue posible el diagnóstico únicamente al observar una reducción en el volumen urinario. En la era moderna la concepción de la LRA ha evolucionado junto con el desarrollo bioquímico clínico y patológico, lo que ha permitido realizar correlaciones clínico patológicas, así como de un diagnóstico temprano. Las descripciones iniciales de LRA a principios del siglo 20 estaban centradas en entidades específicas como lesiones traumáticas, nefritis por guerras, malaria falciparum entre otras. Sir William Osler en 1912 describió múltiples causas reconocibles de LRA, entre las que destacan la enfermedad aguda de Bright, sepsis, embarazo, quemaduras y toxinas.⁹

Definición

La lesión renal aguda se define como una reducción abrupta (en un periodo de 48 horas) de la función renal, basada en la elevación de la creatinina sérica, en una reducción del gasto urinario, la necesidad de terapia de reemplazo renal o la combinación de estos factores. Se clasifica en 3 estadios (Tabla 01). El término lesión renal aguda debería reemplazar términos como falla renal aguda e insuficiencia renal aguda, los cuales previamente se utilizaban para describir la misma entidad clínica.⁹

| TABLA 1. ESTADIOS DE LRA Y DEFINICIÓN DE NIC ² | | |
|---|--|--|
| Estadio | Creatinina sérica | Gasto urinario |
| 1 | Elevación de 1.5 - 1.9 veces el valor basal o aumento de ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) | < 0.5 ml/kg/h por 6-12h |
| 2 | 2.0 – 2.9 veces el valor basal | < 0.5 ml/kg/h por ≥ 12 h |
| 3 | 3.0 veces el valor basal o incremento de CrS ≥ 4.0 mg/dL (353.6 $\mu\text{mol/L}$) o inicio de terapia de reemplazo renal o en pacientes < 18 años eTFG < 35 ml/min por 1.73 m ² de superficie corporal | < 0.3 ml/kg/h por ≥ 24 h o anuria por ≥ 12 h |
| | Nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) | incremento en la creatinina sérica basal, de ≥ 0.5 mg/dL o un aumento de $\geq 25\%$ durante las siguientes 24 a 72 horas posteriores a la administración de medio de contraste |

CrS= creatinina sérica, eTFG= tasa de filtrado glomerular estimada

Etiología

Las causas de lesión renal aguda pueden dividirse en diferentes categorías (Figura 1): prerrenal, causada por una disminución en la perfusión renal, a menudo por una depleción de volumen; lesión renal intrínseca, en la cual el proceso patológico es producido dentro de los riñones, posrrenal cuando la lesión es provocada por un drenaje inadecuado de orina, distal a los riñones. En pacientes con enfermedad renal crónica, cualquiera de los factores previos puede producir lesión renal aguda sobreimpuesta al deterioro renal crónico.⁹

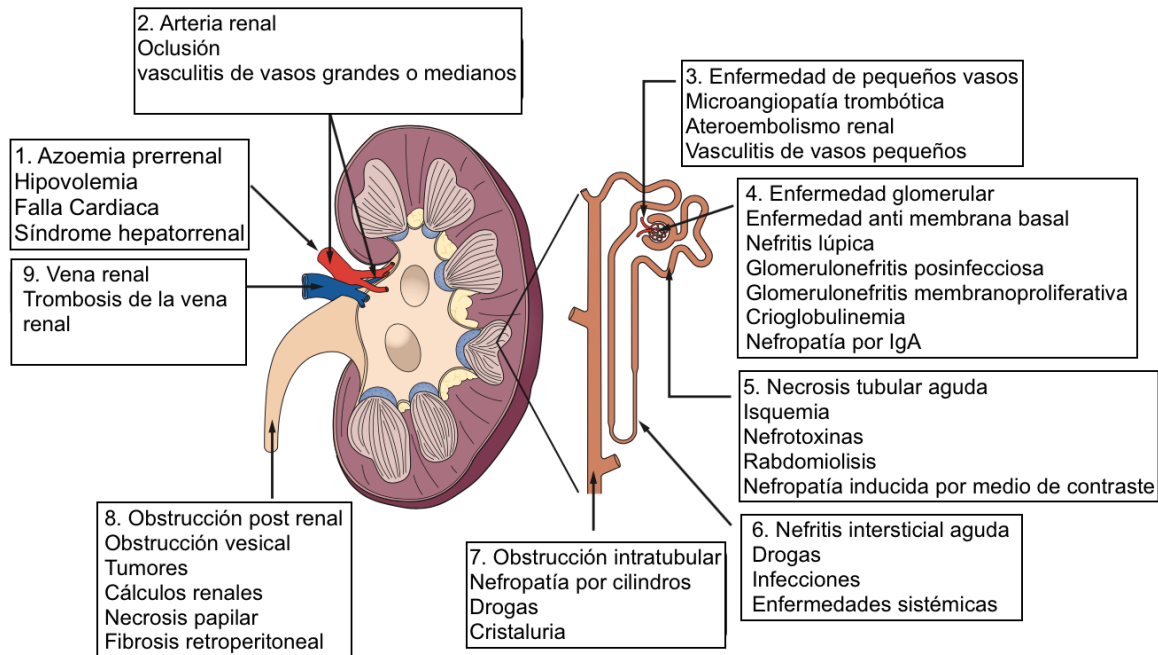


Figura 1. Etiología de la lesión renal aguda.^{9,10}

Comprendiendo que la etiología de la lesión renal aguda es multifactorial, es evidente que puede ocurrir como una complicación común en pacientes hospitalizados, que va en aumento debido a la presencia cada vez mayor de los diferentes factores de riesgo y que es potencialmente catastrófica. Estudios observacionales desde los años 80 y 90s establecieron las características epidemiológicas de la lesión renal aguda, la incidencia, pronóstico y las condiciones patológicas quirúrgicas y médicas predisponentes. En los estudios observacionales multicéntricos actuales se encuentran datos que han colaborado a mejorar nuestra comprensión de los costos totales de la enfermedad y su tendencia epidemiológica, un incremento en el número de estudios clínicos enfocados en tipos específicos de lesión renal aguda (postquirúrgica, por sepsis, uso de medio de contraste intravascular) han provisto de mayor detalle en los distintos aspectos de esta entidad patológica. A pesar del sofisticado conocimiento generado en la epidemiología y fisiopatología de la lesión renal aguda, las estrategias de prevención son inadecuadas y el tratamiento actual fuera de la terapia de reemplazo renal, no se ha desarrollado adecuadamente. Esta falla en la creación de nuevas herramientas terapéuticas se cree es debido a que el abordaje diagnóstico ha

permanecido estático por décadas y continúa dependiendo de los marcadores de filtración glomerular: creatinina y nitrógeno ureico en sangre, los cuales carecen de especificidad y sensibilidad.¹²

Estudios de cohorte de LRA

En 1983 se publicó uno de los primeros estudios prospectivos de cohorte de LRA. Fue enfocado en los pacientes que adquirirían el padecimiento durante la estancia hospitalaria, excluyendo a los pacientes con LRA establecida durante la admisión. En un periodo de tiempo comenzando en 1978, un total de 2216 admisiones médicas y quirúrgicas consecutivas en el centro médico Tufts-New England tuvieron seguimiento durante la hospitalización, la definición de LRA en ese estudio se basó en un incremento absoluto en la creatinina sérica de ≥ 0.5 mg/dL con respecto a la creatinina medida al ingreso, siempre y cuando la medición inicial fuera ≤ 1.9 mg/dL, un incremento de ≥ 1.0 mg/dL para una creatinina al momento de la admisión de 2.0 a 4.9 o un incremento de ≥ 1.5 mg/dL para una creatinina al ingreso ≥ 5.0 mg/dL. En total 4.9% de los pacientes cumplieron los criterios de LRA, siendo las principales etiologías la disminución de la perfusión renal (42%), cirugía mayor (18%), nefropatía inducida por medio de contraste (12%) y el uso de antibióticos del grupo de los aminoglucósidos (7%). La tasa de mortalidad fue de 32% y se identificó que el grado de lesión renal estaba en relación al grado de elevación de creatinina sérica, la mortalidad hospitalaria fue de 3.8% en pacientes con una elevación de creatinina sérica de 0.5 a 0.9 mg/dL, la cual se incrementó progresivamente hasta 75% en pacientes con creatinina ≥ 4.0 mg/dL que no fueron tratados con terapia de reemplazo renal. Actualmente existen numerosas publicaciones de estudios multicéntricos los cuales eliminan las limitantes de los estudios unicéntricos iniciales, como el tamaño de muestra y la validez externa. En la tabla 02 se muestra la incidencia y mortalidad de la LRA en situaciones específicas.¹³

| Tabla 2. Incidencia y mortalidad de lesión renal aguda en condiciones seleccionadas. | | | | |
|--|--|---|--|--------------------------------------|
| Referencia (año) | Escenario | Definición de LRA | Incidencia | Mortalidad intra hospitalaria |
| Sepsis | | | | |
| Yegenaga (2004) | Admisión a UCI con sepsis/SRIS (n=217) | Incremento de CrS > 2 mg/dL | LRA-ND 13% LRA-D 6% | Sin LRA 24%, con LRA 72%, LRA-D 69% |
| Hoste (2003) | Admisión quirúrgica a UCI con sepsis (n=185) | Incremento en la CrS de ≤ 1.0 mg/dL a ≥ 2.0 mg/dL | LRA 30%, LRA-D 11% | LRA 57% |
| Neveu (1996) | Admisión a UCI con sepsis (n=345) | Incremento de 100% del valor de creatinina | NR, 46% de LRA en pacientes con sepsis | LRA con sepsis 74% sin sepsis 45% |
| Intervención coronaria percutánea | | | | |
| Marenzi (2004) | IAM con ST elevado (n=208) | Incremento en CrS ≥ 0.5 mg/dL | LRA 19% LRA-D 3% | LRA 31% no LRA 0.6% |
| Mehran (2004) | ICP (n=8357) | Incremento en CrS ≥ 0.5 mg/dL o $\geq 25\%$ | AKI 13% | No reportado |
| Rihal (2002) | ICP(n=7586) | Incremento de CrS ≥ 0.5 mg/dL | LRA 3.3% LRA-D 0.3% | Con LRA 22% Sin LRA 1% |
| Uso de medio de contraste para examen radiológico | | | | |
| Mitchell (2007) | Angiotomografía para descartar TEP en urgencias (n=1224) | Incremento en CrS ≥ 0.5 mg/dL o $\geq 25\%$ dentro de 7 días | 4% de la cohorte completa, 12% cuando CrS >2 LRA-D 0% | No reportado |
| Parfrey (1989) | Contraste IV para arteriografía o TC (n=101) | Incremento en la CrS $\geq 25\%$ | LRA en DM 2.4% DM+ERC 8.8% en ERC 6.4% | No reportado |
| Kim (2010) | Contraste IV para TC (n=520) | Incremento en la CrS $\geq 25\%$ o aumento en ≥ 0.5 mg/dL | | |

| Antimicrobianos nefrotóxicos | | | | |
|--|--|---|---|--------------------|
| Folwer (2006) | Daptomicina (n=124) o gentamicina + penicilina o vancomicina (n=126) | Disminución en la TFG < 50 ml/min o descenso de 10 ml/min si la TFG < 50 ml/min | AKI daptomicina 11% AKI gentamicina 26.3% | No reportado |
| Bates (2001) | Anfotericina B (n=707) (64 con preparación liposomal) | Incremento en la CrS \geq 50% o al menos 2 mg/dL (severa pico de CrS de al menos 3 mg/dL) | LRA 30% LRA severa 13% | No LRA 14% LRA 54% |
| Leehey (1993) | Aminoglucósidos (n=243) | Incremento en la CrS de 0.5 mg/dL | LRA 20.6% LRA-D 1.2% | No reportado |
| CrS creatinina sérica, LRA-D lesión renal aguda con requerimiento de diálisis, LRA-ND lesión renal aguda sin requerimiento de diálisis, ICP intervención coronaria percutánea, TFG tasa de filtrado glomerular | | | | |

Tasa de filtrado glomerular

La tasa de filtrado glomerular (TFG) describe una de las principales funciones del riñón: el filtrado del plasma para eliminar productos de deshecho y producción de orina (un ultrafiltrado del plasma). En la práctica clínica, el estimado de la tasa de filtrado glomerular se obtiene por medio de ecuaciones, la medición directa se reserva para situaciones específicas.

La formación del ultrafiltrado desde el plasma a través de una barrera comprende la pared capilar glomerular, la membrana basal glomerular (MBG) y las células epiteliales de la capsula de Bowman, es el primer paso en la producción de orina y de múltiples funciones que lleva a cabo el resto del riñón. La cantidad de fluido filtrado hacia el espacio de Bowman por unidad de tiempo es la tasa de filtrado glomerular. Este filtrado se rige por varios factores, por las fuerzas de Starling, por

la porosidad de la membrana (p), por el área de superficie de la membrana (K), por la presión hidráulica y la presión oncótica en el lado del capilar (P_{GC} y π_{GC}), por la presión hidráulica y oncótica en el espacio de Bowman (P_{BS} y π_{BS}). Los factores que tienden a alterar la magnitud de cada uno de estos determinantes se describen en la tabla 3. La TFG se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:¹²

$$TFG = (p \times [(P_{GC} - P_{BS}) - K (\pi_{GC} - \pi_{BS})])$$

| Tabla 3 Factores que alteran la TFG | |
|-------------------------------------|---|
| p | Generalmente menos importante que otros factores |
| K | ↑ por relajación de las células mesangiales ↓ en glomerulonefritis y glomeruloesclerosis |
| P_{GC} | ↑ al producirse dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente |
| P_{BS} | ↑ al aumentar la presión intratubular debido a obstrucción |
| π_{GC} | ↑ al aumentar la presión oncótica sistémica o al descender el flujo plasmático renal |
| π_{BS} | Mínimo impacto |

Los riñones filtran aproximadamente 180 L de plasma por día, lo cual equivale a 125 mL/min. La función renal es proporcional al tamaño renal, el cual es a su vez, proporcional al área de superficie corporal. La TFG normal es de más de 90 mL/min/1.73 m² de superficie corporal. En adultos jóvenes la TFG es aproximadamente de 120 a 130 mL/min/1.73 m². Ocurre un descenso gradual de la TFG con el envejecimiento, pero este efecto de la edad es variable de un individuo a otro, en algunos pacientes ancianos no ocurre tal cambio en la función renal. La ingesta de proteínas y la hiperglucemia pueden provocar un aumento de la TFG al incrementar el flujo plasmático renal, pero el mecanismo por el cual ocurre es desconocido, se piensa que sea originado por activación del sistema renina angiotensina intrarrenal.¹¹

Medición de la TFG

Debido a que la TFG se define como un volumen de ultrafiltrado filtrado desde los capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman por unidad de tiempo, la TFG puede ser medida siempre y cuando se conozca la concentración de una sustancia que es libremente filtrada y no reabsorbida ni secretada hacia el plasma. La TFG es equivalente a la tasa de aclaramiento de esta sustancia o marcador de filtración, la cual puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{TFG} = \frac{\text{concentración en orina} \times \text{volumen urinario}}{\text{Concentración plasmática} \times \text{tiempo}}$$

La TFG puede medirse directamente por el aclaramiento de un marcador de filtración o puede ser estimada a partir de una ecuación basada en un marcador de filtración. Los marcadores de filtración pueden ser endógenos o exógenos (creatinina, cistatina C e inulina, iohexol, respectivamente). La TFG puede ser expresada normalizada al área de superficie corporal como resultado de un emparejamiento fisiológico de la TFG al tamaño renal y este a su vez al área de superficie corporal (mL/min/1.73 m²) o como un valor absoluto (mL/min). Un valor absoluto es útil en el escenario de ajuste de dosis de fármacos (como el contraste radiológico, antibióticos, etc.).¹¹

El método más apropiado para medir la TFG depende del propósito por el cual la función renal está siendo monitorizada. La medición directa consume mucho tiempo y requiere de supervisión médica o la presencia del paciente en el área hospitalaria, lo cual no se apega a las practicas rutinarias en los distintos servicios hospitalarios. Se toma en cuenta que para la mayoría de los escenarios clínicos no es necesario conocer el valor exacto de la TFG, como resultado, la creatinina sérica y la estimación de la TFG con ecuaciones basadas en creatinina son a menudo más utilizadas. Por el contrario, es necesario conocer el valor exacto de la TFG en determinadas situaciones, como en la dosificación de drogas quimioterapéuticas y es una medición vital para una adecuada selección y aprobación de un donador vivo de riñón con fines de trasplante.¹¹

Marcadores de filtración

El marcador de filtración ideal probablemente no existe, tal marcador debe contar con las siguientes características:

- Que se distribuya libremente y en forma instantánea a través del espacio extracelular
- Que no se fije a proteínas plasmáticas
- Que no sea libremente filtrado en el glomérulo
- Que no se secrete o se reabsorba a nivel tubular
- Eliminación exclusivamente por vía renal
- Resistente a la degradación
- Fácil y barato para poder medirse

Por lo que el comprender las limitaciones de cada marcador de filtración es importante para ser capaz de interpretar resultados. Dado que la enfermedad renal muchas veces se presenta en forma asintomática, es necesario que el clínico conozca las ventajas y desventajas de cada prueba específica antes de tomar decisiones clínicas.¹²

Marcadores de filtración endógena

Urea

La urea no es un marcador adecuado de filtración debido a que esta sujeto a un numero de influencias además de la filtración glomerular. El hígado produce urea en el ciclo de la urea como un producto de deshecho de la digestión de las proteínas, por lo tanto, sus niveles plasmáticos se pueden incrementar por causas independientes a la función renal, por ejemplo, al presentarse sangrado de tubo digestivo o cuando se produce una gran ingesta de proteínas, así como en estados

de catabolismo aumentado como aquellos observados con distintas terapias, entre ellas, el uso de glucocorticoides.¹²

Creatinina

La creatinina es un producto del metabolismo del músculo. La fosfocreatina es la fuente de reabastecimiento de fosfato cuando el trifosfato de adenosina (ATP) es utilizado por el tejido muscular. Tanto la creatina como la fosfocreatina son convertidas de manera no enzimática a una tasa la mayoría de veces estable (aproximadamente el 2% del total de creatinina por día) a creatinina, este producto no se fija a las proteínas del plasma, siendo por tanto de libre filtración por el riñón, aunque una pequeña fracción es reabsorbida a nivel tubular, por lo que pierde una característica de marcador ideal, a pesar de esto, su medición continua siendo la prueba más utilizada a nivel mundial. La creatinina sérica no mide directamente la TFG, sino que sus valores cambian inversamente con la TFG, convirtiéndolo en un marcador indirecto de la TFG, la creatinina es ampliamente utilizada en ecuaciones para estimar la TFG y los niveles de creatinina urinaria pueden ser utilizados para una mayor aproximación al valor real de filtrado glomerular.¹⁰

Factores que alteran los niveles sanguíneos de creatinina

Existen factores que modifican los niveles séricos de creatinina no relacionados a la función renal, incluyendo la masa muscular presente, una lesión muscular, consumo de carne o creatina. Los factores que afectan la masa muscular como la edad, el sexo, la raza, actividad física, pueden a su vez afectar los niveles séricos de creatinina, por ejemplo, en el caso de las mujeres, presentan una menor concentración en sangre de creatinina que los hombres, otro ejemplo es la presencia de rhabdomiólisis, que produce una elevación mayor que otras causas de lesión renal aguda, debido a la liberación muscular de creatina preformada, así como la fosfocreatina que finalmente es convertida a creatinina. A nivel tubular también se producen alteraciones que pueden provocar una elevación de la

creatinina, entre las más importantes se encuentran los fármacos como el trimetoprim, la cimetidina, pirimetamina, dapsona etc. Cuando la tasa de filtrado glomerular disminuye, cada túbulo excreta una mayor cantidad de creatinina a medida que la función glomerular desciende, este proceso es saturado cuando la creatinina sérica excede los niveles de 1.5 a 3 mg/dL (132-176 $\mu\text{mol/L}$). La degradación extrarrenal de creatinina también aumenta a nivel intestinal cuando la TFG desciende, este aclaramiento puede ser hasta de dos tercios de la excreción diaria de creatinina.¹²

Fuentes de error en la medición de la creatinina sérica

Los clínicos deben estar alerta de lo intrincado y complejo que es la medición de la creatinina y cual es su relevancia en la práctica clínica diaria. Existe una amplia variabilidad en los valores medidos de creatinina sérica dependiendo del método de laboratorio y los instrumentos utilizados para la medición. En el 2003 el College of American Pathologists condujo un estudio con 5624 participantes, el cual demostró un error desde el valor de referencia de entre -0.06 a 0.031 mg/dL o de 7 a 34%.¹⁰ Por lo que el National Institute of Standards and Technology preparo un material de laboratorio que es el más utilizado por la mayoría de fabricantes para la calibración de los instrumentos. El método de análisis (tabla 4) con menor error en la medición es por el método de Jaffe o por medición enzimática

Tabla 4. Métodos de laboratorio para medir creatinina en plasma

| Tabla 4. Métodos de laboratorio para medir creatinina en plasma | |
|---|---|
| Picrato alcalino (Jaffe) | La Creatinina, en presencia de picrato alcalino produce un color anaranjado (reacción de Jaffé), que se mide a 510 nm. La velocidad con que el cromógeno se forma es directamente proporcional a la cantidad de creatinina presente en la muestra. La velocidad se determina leyendo las absorbancias para cada tubo, en dos tiempos distintos, y calculando la diferencia o $\Delta\text{Abs}/\text{min}$ Puede medir otros constituyentes plasmáticos en lugar de creatinina, como glucosa o proteínas, reportando valores falsamente elevados |

| | |
|---|---|
| | Poder reportar valores falsamente disminuidos en presencia de hiperbilirrubinemia |
| Métodos enzimáticos | |
| Dilución isotópica por espectrometría de masas | Adición de cantidades conocidas de sustancias isotópicamente enriquecidas a la muestra analizada. La mezcla del estándar isotópico con la muestra efectivamente "diluye" la sustancia a medir |
| Cromatografía líquida de alto rendimiento | La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que pasan por una columna cromatográfica |

La medición de la creatinina afectará la estimación de la TFG por lo que las guías KDIGO recomiendan que todos los reportes de creatinina deben ser realizados con materiales y métodos autorizados por el Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine Database. Debido a los artefactos en la prueba de Jaffe, varias técnicas modificadas han eliminado las diferentes interferencias, en forma adicional, los distintos fabricantes de pruebas deducen un valor estimado en base al promedio de error de los resultados medidos. Actualmente las técnicas más utilizadas son por el método enzimático debido a que es más específico. Aunque los valores de creatinina sérica se utilizan ampliamente como marcador de función renal, son insensibles a variaciones incluso significativas de descenso en la TFG debido a que la relación de creatinina en sangre y TFG estimada es no lineal (figura 2)¹²

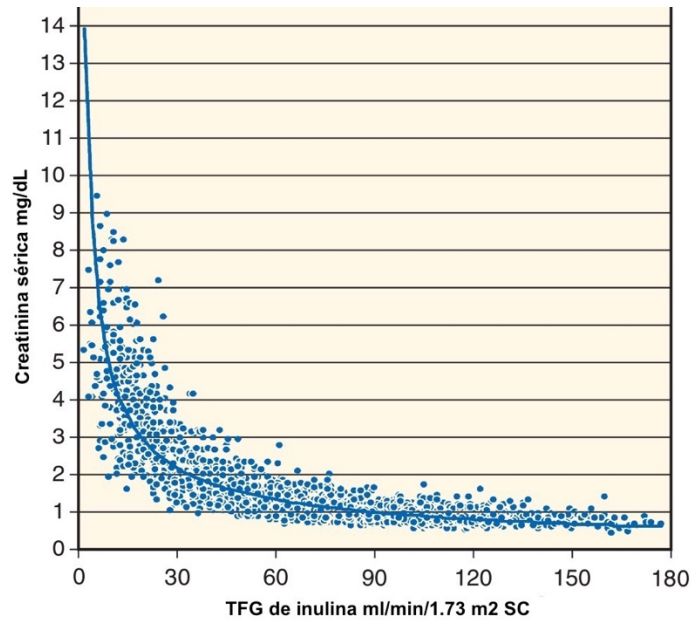


Figura 2. Relación entre creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular

La relación no es lineal debido a la hiperfiltración compensatoria de las nefronas funcionales restantes, a la secreción de creatinina y a su eliminación extrarrenal cuando la TFG desciende.

Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina se mide al recolectar la orina del paciente por 24 horas, midiendo la cantidad de creatinina total excretada así como el volumen de orina, así como los niveles de creatinina plasmática, este calculo se realiza de la siguiente manera:

$$\text{CrCl} = \frac{\text{concentración en orina} \times \text{volumen urinario}}{\text{Concentración en sangre} \times \text{tiempo}}$$

Por ejemplo, para un paciente con una creatinina sérica de 1.1 mg/dL y un valor de creatinina en orina de 113.1 mg/dL y un volumen urinario de 1.44 L, la creatinina se calcula de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{CrCL} &= \frac{113.1 \text{ mg/dL} \times 1440 \text{ ml}}{1.1 \text{ mg/dL} \times 1440 \text{ min}} \\ &= 102.8 \end{aligned}$$

Este resultado se ajusta en base a la superficie corporal, por ejemplo de una persona pequeña (altura 1.6 m y peso de 50 kg) con un área de superficie corporal de 1.5 m de la siguiente forma:

$$\frac{\text{CrCl} \times 1.73}{\text{ASC}} = \frac{102.8 \times 1.73}{1.5} = \frac{118.5 \text{ mL/min}}{1.73 \text{ m}^2}$$

Para una persona de mayor tamaño, con una área de superficie corporal de 2.09 (altura 1.85 m y peso de 85 kg) el aclaramiento ajustado corresponde a 85 ml/min.

Aunque el aclaramiento de una sustancia ideal debería ser equivalente a la TFG, el aclaramiento de creatinina tiende a exceder el verdadero valor de la TFG en aproximadamente 10 a 20% debido a la secreción tubular de creatinina, aunque el principal problema con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas es una recolección inadecuada en tiempo y forma, lo que conlleva a errores de cálculo.¹²

Cistatina C

La cistatina C es una molécula de bajo peso molecular (13 kD), es una proteína básica producida en forma constante por todas las células nucleadas, el filtrada libremente por los riñones y no se secreta, en el túbulo proximal se reabsorbe y cataboliza una pequeña fracción que no afecta su aclaramiento. Aunque la cistatina C se usa para estimar la TFG, su medición no puede ser usada como un marcador convencional de TFG, en su lugar, se ha utilizado como un marcador de lesión renal, el cual puede hallarse en la orina en presencia de daño glomerular con proteinuria significativa. Aunque la cistatina C se ha reportado como un marcador que es independiente de sexo, masa muscular y edad mayor a 1 año de edad, hay evidencia cada vez mas importante de que existen factores que si pueden interferir en los valores plasmáticos, entre los mas importantes tenemos a la función tiroidea, uso de corticoesteroides, obesidad, diabetes, tabaquismo y valores elevados de proteína C reactiva, por lo que en ciertos escenarios clínicos el estimado de TFG con cistatina podría ser inadecuado, por ejemplo en los pacientes trasplantados, que tienen inflamación subclínica y usan corticoesteroides.

Ecuaciones para estimar la TFG

Debido a que la medición directa de la TFG no es sencilla en la práctica clínica de día a día, se han desarrollado distintas ecuaciones para ayudar a los clínicos a interpretar los valores séricos de creatinina. Muchas ecuaciones están disponibles actualmente (tabla 5)

| Tabla 5. Ecuaciones mas comunes para estimar la TFG | | |
|---|--|---|
| Nombre de la ecuación | Ecuación | Población de la que deriva |
| Cokrcroft-Gault | $[140-\text{edad}] \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina (umol/L)} \times 0.81$ mujer por 0.85 $(140-\text{edad}) \times \text{masa corporal total (kg)} / \text{CrS [mg/dL]} \times 72$ | 249 hombres veteranos media de TFG 34 |
| MDRD con factor étnico (1999) | $175 \times \text{CrS}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742$ (hombre) $\times 1.212$ (si raza negra) | 1628 pacientes enrolados en el estudio MDRD (edad promedio 50.6 años) |
| MDRD sin factor étnico (2009) | $175 \times \text{CrS}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742$ (si mujer) | TFG promedio 39.8 ml/min |
| CKD (2009) EPI | $141 \times \min(\text{CrS}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{CrS}/k, 1)^{1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018$ (si mujer) $\times 1.159$ (si raza negra) k es 0.7 mujeres y 0.9 hombres α -0.329 mujeres y -0.411 hombres min indica el mínimo de CrS/k o 1 max indica el máximo de Crs/k o 1 | 8254 participantes de 6 estudios y 4 poblaciones clínicas edad media 47 años TFG media 68 ml/min/1.73m ² |
| CKD (2012) EPI Cistatina C | $133 \times \min(\text{SCis}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{SCis}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}} \times 0.932$ (si mujer) min indica el mínimo de SCis/0.8 o 1 max indica el máximo de SCis/08.8 o 1 | 5352 participantes de 13 estudios edad media 47 años TFG media de 68 ml/min/1.73 m ² |
| CrS= creatinina sérica, SCis= cistatina C | | |

El desempeño de las ecuaciones se evalúa por el sesgo, la precisión y la exactitud. El sesgo resulta de sub o supra estimación sistemática de la TFG en una población debido a un error dentro de la ecuación, se calcula como la diferencia de la media o la mediana entre la medición directa y el valor estimado. La precisión se refiere a

la fiabilidad y reproductibilidad de mediciones repetidas con alguna otra, en el caso de la TFG estimada es el rango de diferencias entre el valor estimado y medio de la TFG. La exactitud combina el sesgo y la precisión y es la evaluación más útil al estimar una ecuación, es medida como el porcentaje de TFG estimada dentro de un rango particular de su respectiva medición directa. La exactitud es difícil de conseguir en una población heterogénea, incluso la ecuación CKD-EPI, que ha sido aceptada ampliamente entre los clínicos, tiene una exactitud de 80.6%, lo que significa que uno de cada cinco será incorrecto. Tomar en cuenta que las estimaciones sirven más para evaluar la tendencia en los niveles de TFG así como ajuste de dosis de la mayoría de fármacos.¹⁰

Ecuación MDRD: Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations

Esta ecuación se derivó inicialmente en 1999 de una población de 1628 individuos que participaron en el estudio usando creatinina medida con el método de Jaffe. Una nueva ecuación MDRD se desarrolló en 2004 con valores de creatinina medidos con el estándar de dilución isotópica por espectrometría de masas. La ecuación se comparó con el gold estándar de aclaramiento de creatinina, el iotamalato, el desempeño fue evaluado en varias poblaciones porque inicialmente se desarrolló para población caucásica americana. La limitación de esta ecuación es que tiende a subestimar la TFG y es relativamente de baja exactitud cuando los valores de TFG se encuentran elevados.¹²

Ecuación CKD EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Se origina en 2009 de una población de 8524 sujetos (se adicionaron 3896 individuos de 16 estudios para validación), con un aclaramiento comparado con iotalamato, consiguiendo menor sesgo y mayor exactitud que la ecuación MDRD, especialmente a niveles elevados de TFG. Un meta análisis de 1.1 millón de personas demostró que la ecuación CKD EPI reclasificó un importante número de pacientes (24.4%) en un rango mayor de TFG; 34.7% de los pacientes quienes se clasificaron como estadio 3A CKD (TFG estimada de 45-59 ml/min/1.73m²) con la ecuación MDRD no tuvieron TFG menor a 60 ml/min/1.73 m² con la ecuación CKD EPI y por lo tanto no permanecieron diagnosticados con enfermedad renal crónica.¹⁴

Marcadores biológicos de lesión renal aguda

Definición de marcador biológico

En el año 2001 en Estados Unidos de América la FDA (Food and Drug Administration) estandarizó la definición de un biomarcador como: una característica que mide objetivamente y es evaluada como un indicador de un proceso biológico normal o patológico o como una respuesta a una acción terapéutica. Ejemplos de biomarcadores son proteínas, lípidos, patrones genómicos o proteómicos, señales eléctricas, células en la orina entre otros.¹⁵

La LRA se presenta como un conjunto de alteraciones marcadas por el factor etiológico subyacente, por los sitios anatómicos involucrados y por las alteraciones metabólicas de un proceso inflamatorio. A pesar de la naturaleza multifacética de la LRA, la estimación retrospectiva de un único biomarcador de función renal (por ejemplo, la creatinina) utilizando el cambio dicotómico en un periodo de tiempo, permanece como el estándar de oro para fenotipificar este complejo padecimiento. La elevación de la creatinina sérica distingue a la LRA de otros padecimientos agudos incluyendo el infarto de miocardio y la sepsis, o el síndrome de distrés

respiratorio en los cuales existen tanto indicadores de lesión (cultivos de sangre y orina, elevación de troponinas, alteraciones en la radiografía de tórax) como marcadores funcionales (cuenta leucocitaria, alteraciones electrocardiográficas, alteraciones en la oxigenación) para cumplir criterios diagnósticos. En contraste a la evolución terapéutica en tales padecimientos, las intervenciones terapéuticas contra LRA se han dificultado, tanto por un retraso en el abordaje diagnóstico así como por la incapacidad de discernir más allá de la impresión clínica, quienes se benefician con un tratamiento dado. En la década pasada con el desarrollo de la medicina proteómica se consiguió identificar nuevos indicadores de lesión renal del tipo proteicos; a la par se ha mejorado la estratificación e identificación de pacientes con riesgo de lesión renal, en base a esta investigación se consiguieron casi 20 potenciales marcadores de lesión renal publicados en cerca de 120 artículos de calidad variable, en un intento de validar dichos marcadores en la lesión renal en humanos. Algunos de los marcadores más prometedores son la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en plasma y orina (NGAL), molécula de lesión renal tipo 1 (KIM-1), interleucina 18 IL-18, cistatina C, hepcidina 25, IL-6, alfa/pi transferasa de glutatión-S (GST) y N acetil beta D glucosaminidasa (NAG).¹⁵

Creatinina

La creatinina es un pobre marcador de lesión renal temprana debido a que puede ser eliminada por otras vías además del riñón. En la misma persona la variabilidad de creatinina puede ser hasta de 8%, por lo tanto, cambios significativos en la creatinina sérica son aquellos de al menos una elevación del 10%, lo cual en fases tempranas de enfermedad renal aguda puede significar una importante disminución en la TFG. Los resultados de creatinina en plasma deben ser interpretados en el contexto clínico, tomando en cuenta los cambios que pueden ocurrir debido a varios factores, entre ellos la etiología de la lesión renal, los cambios debidos a fármacos que alteran la secreción tubular de creatinina, los cuales pueden producir cambios en los niveles sanguíneos sin que ello conlleve la presencia de LRA.¹⁶

NGAL

NGAL, también conocido como lipocalina 2 o LCN2 es uno de los biomarcadores de LRA que han sido estudiados en forma extensiva, esta molécula posee muchas de las características de un biomarcador ideal para LRA. Es una proteína de 25 kDa con 178 aminoácidos, pertenece a la súper familia de las lipocalinas. Las lipocalinas son proteínas extracelulares con diversas funciones que involucran el transporte de sustancias hidrofílicas a través de las membranas, ayudando a mantener la homeostasis celular. NGAL es una glucoproteína unida a una metaloproteínasa-9 de la matriz de neutrófilos humanos. Se expresa en varios tejidos corporales, como las glándulas salivales, próstata, útero, tráquea, pulmón, estómago y riñón y su expresión se encuentra muy aumentada en lesiones de células epiteliales de riñón, colon, hígado y pulmón. Estudios de perfiles de transcriptoma en modelos de roedores identificaron al NGAL como uno de los genes con mayor expresión en el riñón en fases muy tempranas tras una lesión tubular. Existen diversos estudios de NGAL en LRA, en un estudio prospectivo de 71 niños intervenidos con bypass cardiopulmonar se midieron con horario tanto creatinina sérica y NGAL, a las 2 horas se determinó el punto de corte de NGAL en el cual se desarrolló LRA, 50 ug/L fue 100% sensible y 98% específico en la predicción de LRA.¹⁷

KIM 1

KIM-1 (kidney injury molecule) es una glucoproteína de membrana con un ectodominio que contiene un dominio de 6-cisteína tipo inmunoglobulina, dos sitios de N-glucosilación y un dominio de mucina. En un esfuerzo por identificar moléculas involucradas en lesión renal, el grupo del Dr. Bonventre originalmente descubrió KIM-1 usando un análisis de PCR en un modelo de ratas con lesión renal aguda, se demostró que esta molécula se expresa significativamente a nivel renal, específicamente en las células tubulares proximales humanas posterior a una lesión isquémica, mientras que estaba virtualmente ausente en riñones sanos. Este marcador ha evolucionado como biomarcador de lesión tubular, proteinúrica, tóxica

e isquémica. En una cohorte de 529 pacientes mixtos de una unidad de cuidados intensivos, KIM-1 demostró una excelente predicción de LRA, con un área bajo la curva de 0.62 (IC 95 0.61 – 0.72).¹⁸

IL-18

La interleucina 18 (IL-18) es una citocina proinflamatoria de 18 kDa que es activada por caspasa-1 y es producida por las células tubulares renales y por macrófagos, estudios en animales indican que la IL-18 es un mediador de lesión tubular aguda, incluyendo la infiltración al parénquima renal de neutrófilos y monocitos. Estudios han demostrado que la caspasa-1 de ratones knockout experimentan el mismo grado de LRA isquémica que los ratones salvajes inyectados con anti suero neutralizante de IL-18, comprobando que la IL-18 es un importante mediador de LRA de tipo isquémica. Otros han hallado que la IL-18 juega un papel importante en la activación de macrófagos, en ratones con injerto de medula ósea deficiente en IL-18 se ha observado un grado menor de LRA que aquellos sin la deficiencia. De forma similar, el ratón knockout IL-18 con LRA, se produce una expresión menor de factor de necrosis tumoral alfa, proteína inflamatoria de macrófago tipo 2, sintasa de óxido nítrico inducible, proteína 1 quimiotáctica de monocitos, lo que habla de los efectos de IL-18 en la LRA. En el riñón humano, IL-18 es inducida y escindida principalmente en el túbulo proximal y liberado a la orina. IL-18 participa en una variedad de procesos renales patológicos, incluyendo la lesión por isquemia – reperfusión, el rechazo del injerto renal, infecciones, condiciones autoinmunes y en neoplasias malignas. IL-18 es fácilmente medida en orina por pruebas comerciales de ELISA y micro ensayos.¹⁹

Cistatina C

En 1961 Butler y Flynn estudiaron proteínas en orina de 223 individuos por medio de electroforesis en gel y hallaron una nueva fracción proteica en la fracción de globulina post-gamma, ellos nombraron esta fracción como cistatina C. La cistatina

C es una proteína de bajo peso molecular producida a una tasa constante por todas las células nucleadas y es eliminada exclusivamente a través del riñón por filtración glomerular, es una molécula pequeña (13 kDa) y posee carga positiva a un pH fisiológico, no es secretada ni reabsorbida por los túbulos renales, pero es catabolizada casi en su totalidad a nivel tubular proximal, por lo que sus niveles en orina son mínimos o inexistentes bajo condiciones normales. Existen numerosos estudios que demuestran el potencial diagnóstico en sangre y orina de esta proteína tanto para lesión renal aguda, así como para enfermedad renal crónica. Dada su utilidad como marcador de filtración glomerular, muchos grupos han investigado la utilidad de la cistatina C como biomarcador de lesión renal aguda. En un estudio unicéntrico con población mixta de terapia intensiva, con un total de 85 pacientes, se demostró un excelente valor diagnóstico, con una predicción de LRA 24 y 48 horas antes que la creatinina sérica (área bajo la curva de 0.97 y 0.82 respectivamente). Otro estudio con 442 pacientes de 2 unidades de cuidados intensivos distintas demostró una elevación temprana de cistatina C comparado con la elevación de creatinina sérica y fue capaz de predecir resultados adversos, incluyendo LRA, muerte y requerimiento de diálisis.²⁰

Hepcidina 25

Es un regulador hormonal del metabolismo del hierro de 2.8 kDa, producido en el hígado, corazón y riñón, esta molécula se fija e induce que el exportador de hierro ferroportina se internalice y se degrade. La hepcidina 25 provoca una menor captura de hierro y reduce la disponibilidad del hierro de las reservas corporales. Dada su relación con el metabolismo del hierro y el hecho de que el hierro libre se sabe es liberado cuando se produce una lesión de tipo isquemia reperusión así como con el estrés oxidativo que se genera tras un bypass cardiopulmonar. En un estudio de 44 pacientes intervenidos con cirugía cardiaca se identificó por medio de espectrometría de masa la presencia de hepcidina 25 en la orina de 22 pacientes en quienes por lo menos se identificó riesgo de lesión renal aguda y 22 pacientes en quienes no se elevó la creatinina sérica a más de 10% del valor basal durante el

periodo perioperatorio sin LRA, demostrando que la hepcidina 25 se encontraba en niveles muy bajos en los pacientes sin lesión renal aguda.²¹

Farmacología del medio de contraste

La era moderna del medio de contraste inició en 1953 cuando Vemong Wallingford, un químico de la Compañía Mallinckrodt en San Luis Missouri en Estados Unidos sintetizó una nueva clase de compuesto químico, esta molécula contenía tres átomos yodados unidos covalentemente a un anillo aromático, el cual fue llamado derivado de ácido benzoico.²²

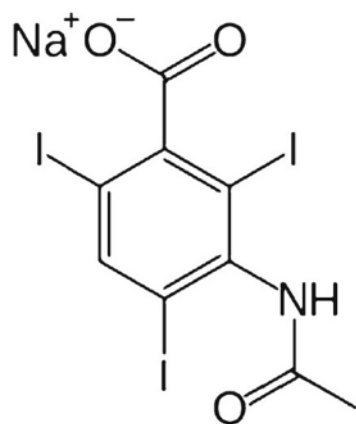


Figura 3. Fórmula del acetrizoato de sodio

El compuesto sintetizado por Wallingford fue nombrado acetrizoato de sodio (figura 3) y fue comercializado con el nombre de Urokon®, este fue el primer medio de contraste iónico, de alta osmolaridad el cual estableció un nuevo estándar en los medios de contraste, posteriormente se desarrollaron otros 2 compuestos uno en Berlín en 1954, nombrado Urografín® (diatrizoato de sodio) y en 1963 en Missouri el Conray® (iotalamato de sodio), estos medios de contraste fueron los mas

utilizados de 1960 hasta los años 80, e incluso se siguen utilizando en la actualidad principalmente para estudios no vasculares.²³

Durante el periodo de introducción y administración extensiva, fueron notorios los efectos adversos que se generaban tras administrar el medio de contraste, un radiólogo sueco, el Dr. Torsten Almèn, se dio cuenta de que la osmolaridad tenía un papel fundamental cuando lo utilizaba para angiografías y lo comparaba con el agua al nadar en el mar Báltico con los ojos abiertos, los cuales no sufrían ninguna lesión al permanecer

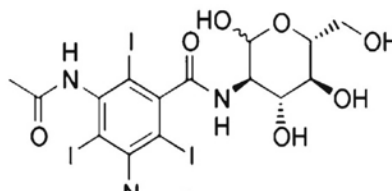


Figura 4. Fórmula estructural de la metrizamida

en el agua isotónica del mar, el planteo la hipótesis de que la alta osmolaridad causaba el dolor y desarrolló un proceso químico para encubrir los iones de alta osmolaridad en un medio de contraste de baja osmolaridad y no iónico, esto resultó en la síntesis de metrizamida en el año de 1968 (figura 4), la cual fue comercializada con el nombre de Amipaque®. En los 70s y 80s los medios de contraste no iónicos (figura 5) con mejor solubilidad, como

el iohexol (Omnipaque®), iopromida (Ultravist®), iomeprol (Iomeron®) ioversol (Optiray®) e iobitridol (Xenetix®) se desarrollaron e introdujeron a la práctica clínica en la

siguiente década. Simultáneo al desarrollo de los nuevos compuestos de baja osmolaridad, se introdujo un

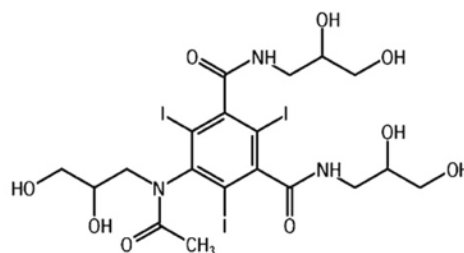


Figura 5. Fórmula estructural del iohexol (Omnipaque), un ejemplo de medio de contraste poliacarboxilado altamente soluble.

nuevo compuesto iónico dimérico, el ioxagato meglimina sódico (Hexabrix®) en 1979, adicionalmente, se desarrollaron compuestos diméricos no iónicos los cuales eran iso-osmolares a la sangre. Primero, el compuesto iso-osmolar iotrolan (Isovist®) se introdujo en 1994 y poco después fue retirado debido a un alto número de reportes de reacciones adversas retardadas. Actualmente el único medio de contraste dimérico no iónico que se comercializa es el iodixanol (Visipaque®). Desde 1995 ningún medio de contraste iodado se ha introducido al mercado, el cual continúa comercializándose a nivel mundial.

En la actualidad 4 tipos de medio de contraste se encuentran disponibles:

1. Monómeros iónicos de alta osmolaridad
2. Dímeros iónicos de baja osmolaridad
3. Monómeros no iónicos de baja osmolaridad
4. Dímeros no iónicos iso-osmolares

Clasificación de los medios de contraste

Los medios de contraste se clasifican en base a su osmolalidad: los de alta osmolaridad > 1500 mOsm/kg (5-8 veces la osmolaridad plasmática); de baja osmolaridad 550-850 mOsm/kg (2-3 veces la osmolaridad plasmática) e iso osmolares (isotónicos con el plasma). Sin embargo, los productos contienen distintas concentraciones de yodo lo que puede cambiar su osmolalidad y la viscosidad, las cuales son importantes propiedades que influyen en la generación de nefropatía inducida por medio de contraste.

Composición química

El Triyodobenzeno con base acetriozoato de sodio contiene 84% de yodo y por lo tanto muestra excelentes propiedades radiopacas. Las otras porciones del anillo aromático, números 1, 3 y 5 están disponibles para cadenas laterales lo que mejora sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas como la solubilidad, osmolalidad, fijación a proteínas y tolerancia. Las porciones hidrofílicas en el acetriozoato de sodio se encuentran en un grupo ácido (-COOH en la posición 1) y un grupo acetamido (-NHCOCH₃ en la posición 3) para mejorar su solubilidad, formación de sal y reducir su unión a proteínas como se puede ver en la figura 2. El grupo -COOH en la posición 1 es el responsable de la ionicidad, al formar un catión conjugado con sodio o meglumina en la solución. Al agregar otro grupo acetamido en la posición 5 se genera el diatrizoato de sodio.

El primer medio de contraste yodado no iónico, metrizamida, tiene un grupo -NHCOCH₃ en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático, posteriormente se añadió un derivado de glucosa que contiene 4 grupos hidroxilo en la posición 1 del anillo aromático, con esto se consiguió disminuir la osmolalidad al eliminar el efecto positivo y negativo en la solución mientras le permitió conservar las características radiopacas. Debido a la mala solubilidad de la metrizamida su uso se limitó a la administración intravenosa, luego se desarrollaron el iohexol y el ioversol que

presentaron una mayor solubilidad al añadir mas grupos carboxilo a la estructura aromática triyodada.

La reducción de la osmolalidad con un aumento en el numero de átomos yodados en las moléculas condujo al desarrollo de medio de contraste dimérico no iónico, estas estructuras consisten en 2 anillos aromáticos que contienen un total de seis átomos yodados unidos covalentemente al anillo (figura 6), la introducción de estos dímeros no iónicos permitió reducir la osmolalidad sin perder las cualidades radiopacas y las reacciones sistémicas, estos dímeros tiene una mayor viscosidad que los monómeros.

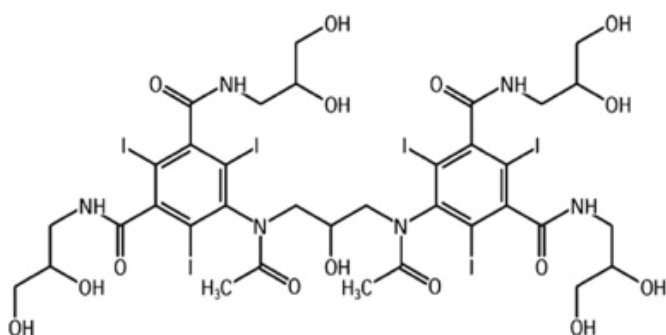


Figura 6. Fórmula del iodixanol (Visipaque)
Consiste en un dímero iónico compuesto por 2 anillos aromáticos, cada uno con 3 átomos yodados

Propiedades farmacocinéticas

Posterior a la administración intravenosa, el medio de contraste se distribuye rápidamente en los compartimientos corporales extracelulares y rápidamente desciende la concentración plasmática. La grafica de concentración – tiempo del medio de contraste en plasma se observa como un modelo clásico bi-exponencial. Muchos factores determinan las propiedades farmacocinéticas de los medios de contraste, la conformación del anillo aromático ejerce influencia en la solubilidad, osmolalidad, fijación a proteínas así como a la toxicidad, por ejemplo, la porción

lipofílica reduce la solubilidad en agua e incrementa la unión a proteínas del plasma, los grupos carboxilo forman sales y mejoran la solubilidad y osmolalidad, la porción hidrofílica y los grupos con muchos hidroxilos mejoran mas la solubilidad en agua, así como la tolerabilidad y reducen la unión a proteínas, esta ultima característica contribuye una mas rápida filtración en el glomérulo, en general los medios de contraste no iónicos poseen mayor capacidad hidrofílica.

Es de suma importancia la cantidad de partículas en cierto volumen, es decir, la osmolalidad, así como las partículas que son capaces de penetrar las membranas celulares y de las que carecen de esta propiedad, los solutos que atraviesan la membrana pueden aumentar el volumen celular al atraer moléculas de agua que también cruzaran la membrana celular, mientras que los solutos que son incapaces de penetrar la membrana permanecen fuera de la célula y son capaces de extraer agua intracelular, uno de los principales factores que influyen en la tolerabilidad de un medio de contraste es la osmolaridad. Los medios de contraste iónicos son moléculas con carga eléctrica, las soluciones en agua contienen cationes como el sodio o la meglumina. En general estas soluciones contienen mas partículas por mililitro y por lo tanto son de mas alta osmolaridad que los compuestos no iónicos. Los medios de contraste de alta osmolaridad son por lo tanto menos tolerables que los iso-osmolares o aquellos de baja osmolaridad. Los medios de contraste no iónicos tienen menor contribución osmótica debido a que carecen de carga eléctrica. En cuanto a la solubilidad, entre mas átomos de yodo estén unidos covalentemente, menos capacidad para disolverse en agua, por lo que es necesario añadir grupos carboxilo hidrofílicos para conseguir una adecuada solubilidad en agua.²⁴

La viscosidad es otra propiedad físico química de mucha importancia, esta propiedad se define como la fricción interna de un fluido que determina la tasa de infusión a la cual se permite administrar al paciente, entre mayor viscosidad mayor es el tiempo que tomará administrar la sustancia, los fluidos con mayor viscosidad ejercen mas efectos en la circulación local que aquellos de baja viscosidad, pues estos últimos se mezclan mas fácilmente con la sangre. Estudios realizados en

animales han demostrado que los dímeros iso-osmolares no iónicos comparados con monómeros no iónicos de baja osmolaridad generan mayor viscosidad urinaria lo que produce una mayor formación de vacuolas en el epitelio tubular renal de la corteza, principalmente a nivel de las porciones tubulares proximales y distales.²⁵

Después de la administración intravascular, el medio de contraste se distribuye rápidamente en los fluidos intravascular y extracelular, por lo que tiene una vida media de distribución relativamente corta ($t_{1/2} d$). Usualmente el tiempo para que se distribuya es de algunos minutos, en promedio de 2 a 30 minutos, la unión a proteínas plasmáticas es de máximo 3%. El medio de contraste no se metaboliza en el cuerpo humano, sino que se elimina rápidamente a través de filtración glomerular por el riñón. El tiempo para aclarar la mitad de la cantidad de medio de contraste en la sangre, o vida media de eliminación ($t_{1/2} el$) es de aproximadamente 1 a 2 horas.²⁶

En pacientes con función renal normal aproximadamente el 100% del medio de contraste es excretado en las primeras 24 horas posterior a su administración. En pacientes con disminución de la función renal este periodo puede extenderse a 40 horas o incluso mas. Las vías alternas de eliminación como, por ejemplo, vía biliar, son lentas. La diálisis y la hemodiálisis son métodos eficientes para remover el medio de contraste de la sangre²⁶

En la tabla 6 se revisan las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los medios de contraste.²⁷

| Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los medios de contraste | | | | | | | |
|---|----------------|--------|----------|---------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Nombre genérico (nombre comercial) año de introducción | mg de I por ml | Iónico | Monómero | Osmolalidad mOsm/kg | Viscosidad mPa·s | $t_{1/2} D$ min | $t_{1/2} EL$ min ^a |
| Ácido amidotrizoico (Urografin) 1955 | 146 | Si | Si | 710 | 2.2 a 20 °C 1.4 a 37 °C | 30 | 120 |
| Ácido ioxitalaminico | 350 | Si | Si | 2.130 | 15.1 a 20 °C 7.5 a 37 °C | c | 66 |

| | | | | | | | |
|--|-----|----|----|-----|------------------------------|-------------------------|--------|
| (Telebrix) 1969 | | | | | | | |
| Ioxaglate (Hexabrix) 1979 | 320 | Si | No | 600 | 7.5 a 20 °C 2.2 a 37 °C | 15 | 60 |
| Iopromida (Ultravist) 1979 | 370 | No | Si | 770 | 22 a 10 °C 10 a 37 °C | 3 (1-5) | 120 |
| Iohexol (Omnipaque) 1983 | 350 | No | Si | 780 | 23.3 a 20 °C 10.6 a 37 °C | c | 120 |
| Iotrolan (Isovist) 1988 | 300 | No | No | 320 | 16.4 a 20 °C 8.1 a 37 °C | c | c |
| Ioversol (Optiray) 1989 | 350 | No | Si | 790 | 14.5 a 20 °C 8 a 37 °C | c | 96-120 |
| Iomeprol (Iomeron) 1994 | 350 | No | Si | 618 | 14.5 a 20 °C 7.5 a 37 °C | 10-35 y 90- 130 b | 110 |
| Iobitridol (Xenetix) 1995 | 350 | No | Si | 915 | 21 a 20 °C 10 a 37 °C | c | 108 |
| Iodixanol (Visipaque) 1995 | 320 | No | No | 290 | 25.4 a 20 °C 11.4 a 37 °C | 21 | 120 |
| Iotalamato (Conray) | 325 | Si | Si | 600 | 9 a 20 °C 5 a 37 °C | c | c |
| a eliminación aproximada posterior a la administración IV en pacientes con función renal normal | | | | | | | |
| b iomeprol presenta una fase de distribución difásica con un primer periodo corto y un segundo periodo largo | | | | | | | |
| c datos posterior a infusión intravenosa no se conocen | | | | | | | |

Fisiopatología de la nefropatía inducida por medio de contraste

La fisiopatología de la NIC es compleja y no del todo comprendida. Lo que ocurre exactamente en los riñones humanos in vivo ha sido únicamente especulado a partir de los resultados obtenidos en los principales estudios en animales y en estudios de laboratorio²⁸ (Figura 7). La principal alteración que ocurre es la generación de un ambiente hipóxico a nivel medular, lo cual produce lesión tubular.²⁹ Bajo condiciones fisiológicas el 25% del gasto cardiaco es dirigido a los riñones, el mayor porcentaje es dirigido a la corteza renal, para optimizar la filtración glomerular y la reabsorción de agua y electrolitos. El flujo medular es bajo, su función es preservar los gradientes osmóticos y mejorar la capacidad de concentración urinaria.³⁰ El flujo sanguíneo renal medular se origina por las arteriolas aferentes de los glomérulos

yuxtamedulares, a nivel de la unión corticomedular esas arteriolas aferentes dan origen a los llamados vasa recta distales, los cuales a su vez forman los lechos capilares que penetran en la profundidad de la medula interna y estos lechos forman los vasa recta ascendentes. La transformación de vasa recta distales a ascendentes ocurre en forma gradual, mostrando diferentes composiciones histológicas en las paredes de los vasos.³¹ Para que se produzca la hipoxia medular ocurre la interacción de 3 vías patológicas distintas, los efectos hemodinámicos que ejerce el medio de contraste, la generación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres y la toxicidad de las moléculas del medio de contraste producida en las células tubulares renales.³² Debido a los cambios de lesión celular y a la presencia de enzimas en la orina es que se ha propuesto la toxicidad directa por medio de contraste.³³

Efectos hemodinámicos

La presión parcial de oxígeno a nivel medular es baja comparada con otras regiones anatómicas, hasta de 20 mmHg (Figura 8) para mantener el mecanismo de contracorriente y controlar la excreción urinaria, la zona más susceptible de lesión hipóxica es la porción más profunda de la medula externa, la cual contiene las ramas ascendentes gruesas de Henle, zonas muy activas metabólicamente donde se genera el gradiente para la reabsorción activa de sodio y que requieren cantidades importantes de oxígeno para mantener este sistema activo.²⁶ En estudios con animales se ha observado que la administración de medio de contraste inicialmente provoca un incremento en el flujo sanguíneo y posteriormente hasta 3 horas de vasoconstricción renal.³⁴ En observaciones en humanos se ha registrado una reducción en el flujo sanguíneo renal de hasta 50% que se mantiene aproximadamente hasta 4 horas posterior al estudio radiológico.³⁵

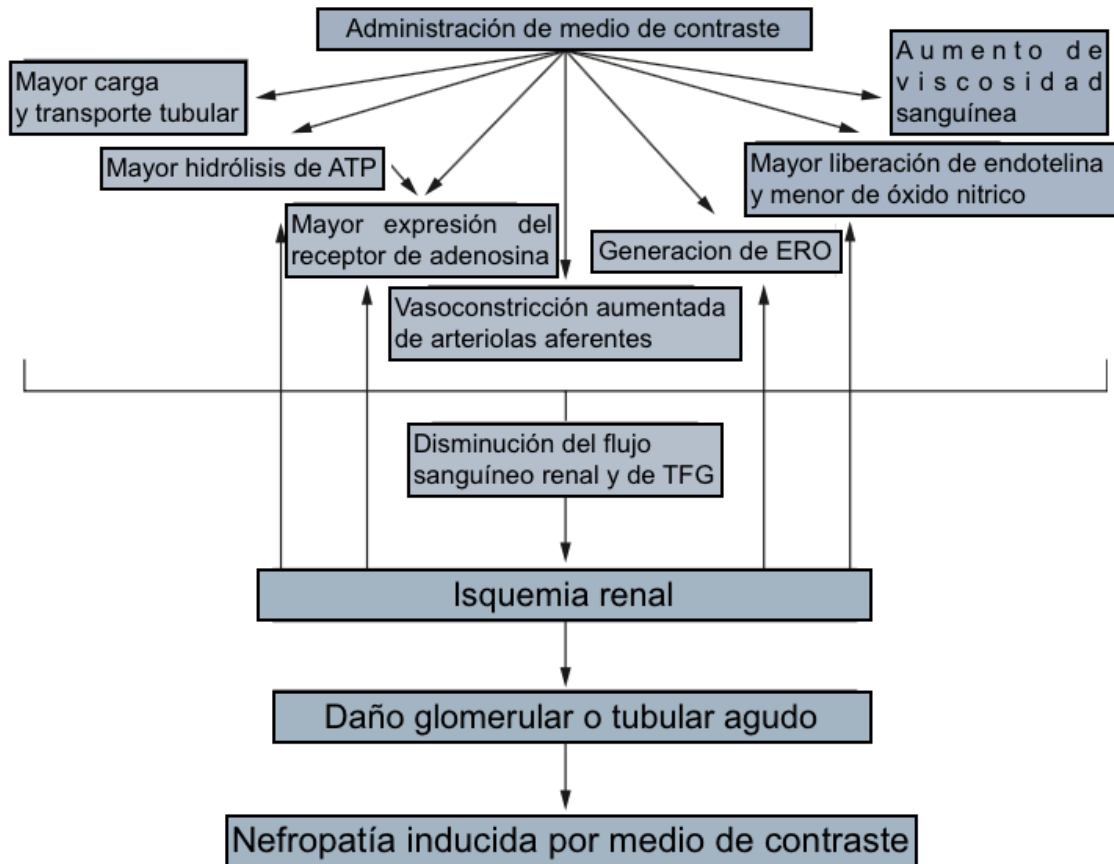


Figura 7. Fisiopatología de la nefropatía inducida por medio de contraste

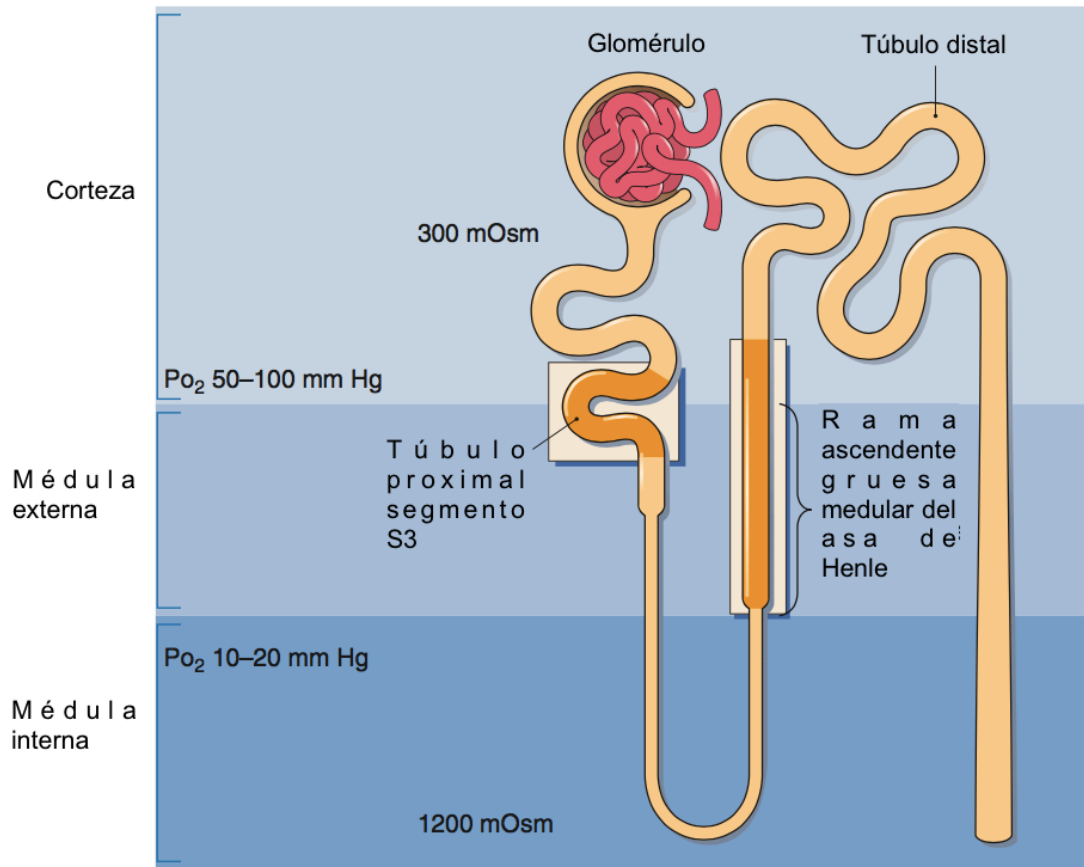


Figura 8. Presión parcial de oxígeno (pO_2) en las distintas regiones del riñón

Los medios de contraste de alta osmolaridad son los que más reducen la presión parcial de oxígeno a nivel medular hasta un tercio del valor fisiológico, seguidos de los iso osmolares, finalmente en menor grado los medios de baja osmolaridad. A pesar del descenso en los valores de pO_2 , se ha demostrado que en fases iniciales el flujo sanguíneo renal medular y la TFG se encuentran aumentadas, lo que sugiere que un incremento en la demanda de oxígeno juega un rol fundamental en la aparición de daño hipóxico en la porción renal medular externa tras la exposición al medio de contraste. Un fenómeno que incrementa la demanda de oxígeno es producido por diuresis osmótica, ya que se requiere mayor energía para excretar las grandes cantidades de sodio y cloro a nivel tubular distal.³⁶ Existen diferentes mecanismos que mantienen la regulación del flujo sanguíneo renal y la función tubular.^{37,38} Los vasoconstrictores locales son el receptor de endotelina-A, el receptor de adenosina-A1, la angiotensina II, la vasopresina, prostaglandina E2

(PGE₂) EP₁ y PGE₂ EP₃, estos se contrarrestan por los vasodilatadores locales como el óxido nítrico, el receptor de adenosina-A₂, la dopamina, urodilantina, receptor de endotelina-B, PGE₂ EP₂ y PGE₂ EP₄. El medio de contraste puede provocar la estimulación endotelial vascular para liberar varios factores que aumentan la vasoconstricción y disminuyen la vasodilatación a nivel medular renal por lo que se produce hipoxia, la cual puede ser crítica si además se afecta la circulación sistémica como en el caso de una reducción en el gasto cardiaco, deterioro en la perfusión – ventilación pulmonar, un incremento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno^{39,40-42}

Efectos reológicos

La viscosidad de la sangre a 37 °C es normalmente de 3 a 4 cPs. El flujo sanguíneo a través de los vasa recta, sobre todo a nivel de la medula externa se correlaciona inversamente con la viscosidad, sin verse afectado por la osmolalidad, la viscosidad de los medios de contraste de baja osmolaridad no iónicos monoméricos con una concentración de yodo de 300 mg/L es ligeramente mayor que la viscosidad de la sangre.²⁸ La viscosidad de los medios de contraste iso osmolares no iónicos diméricos a 37 °C es mucho mas alta que la viscosidad de la sangre. El medio de contraste puede aumentar la viscosidad a nivel del túbulo renal cuando es filtrado a través de los glomérulos, lo que puede generar obstrucción tubular con elevación de la presión intersticial, al elevarse la viscosidad de la sangre también se genera mayor resistencia en los vasa recta, con lo que la perfusión medular disminuye más, en caso de que se administre un medio de contraste de alta osmolaridad se altera la elasticidad de los eritrocitos incrementando su rigidez, lo que dificulta su paso por los vasa recta.^{43,44}

Daño tubular renal

Actualmente no se conoce con certeza la extensión del daño tubular renal por toxicidad directa del medio de contraste, en los estudios realizados hasta el momento, se ha observado que el medio de contraste, principalmente el de clase

iónica genera toxicidad a nivel de las células mesangiales, tubulares y endoteliales, el medio de contraste disminuye la actividad mitocondrial tubular, incrementa la producción de adenosina e hipoxantina y deteriora la capacidad de proliferación celular^{45,46} también se conoce el efecto toxico dependiente de concentración valorado por el numero de vacuolas celulares tras la administración de diferentes cantidades de medio de contraste. 68 los medios de contraste de baja osmolaridad e iso osmolares pueden inducir apoptosis tiempo y dosis dependiente a través de vías mitocondriales, con un aumento en la actividad de caspasa-3 y caspasa-9.⁴⁷

Las especies reactivas de oxígeno son generadas principalmente por las células endoteliales en presencia de hipoxia de la medula renal durante la administración del medio de contraste al producirse estrés oxidativo en forma endógena a nivel de las mitocondrias, entre las especies reactivas de oxígeno destacan el radical superóxido de oxígeno (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-), estas sustancias funcionan como estímulo para una mayor expresión de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, tromboxano A2, endotelina-1, adenosina y norepinefrina.⁴⁸ El O_2^- busca rápidamente óxido nítrico y bloquea su actividad vasodilatadora, la N-acetil cisteína (NAC) actúa bloqueando las vías mitocondriales que producen apoptosis, NAC también se une a especies reactivas de oxígeno, con lo cual induce la generación de glutatión, además también es una posibilidad que actúe bloqueando la enzima convertidora de la angiotensina.⁴⁹ Debido a que bloquea el efecto deletéreo de las especies reactivas de oxígeno, NAC se incluye en algunas estrategias de prevención de NIC, pero su uso no está aceptado en forma universal.⁵⁰

Clase de medio de contraste

Comparado con los medios de contraste de alta osmolaridad, los de baja osmolaridad tienen menor riesgo de nefropatía inducida por contraste en aquellos pacientes sin deterioro de la función renal (OR= 0.75, IC 0.52-1.1) y también con aquellos con deterioro de la función renal (OR= 0.5, IC 0.36-0.68).⁵¹ El riesgo de

NIC con dos medios de contraste de baja osmolaridad el iohexol y el ioxagato es mayor comparado con otros de su misma clase y con uno de tipo isotónico, el iodixanol.^{52,53} Existen estudios aleatorizados controlados que han demostrado que el iodixanol no se asocia a una menor incidencia de NIC cuando se compara con los medios de contraste de baja osmolaridad.⁵⁴ Otros estudios han encontrado resultados opuestos, es decir una menor incidencia de NIC contra los medios de baja osmolaridad, teniendo como característica importante la administración vía intra arterial y en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin presencia de diabetes.^{55,56} Aunque la menor osmolalidad de los medios de contraste iso osmolares podría disminuir los efectos adversos, este beneficio podría ser dudoso, debido a que este tipo de medios de contraste presentan mayor viscosidad, hasta el momento no se ha llegado a un consenso de la importancia de la osmolalidad y viscosidad⁴⁸ aunque el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan en sus guías el uso de medios de contraste iso osmolares o de baja osmolalidad que no sean el iohexol o el ioxagato en pacientes con enfermedad renal crónica que serán intervenidos con angiografía coronaria.⁵⁷

Volumen del medio de contraste

Está bien documentado que un alto volumen de medio de contraste se asocia a mayor riesgo de desarrollar una lesión renal.⁵⁸ Incluso dosis bajas de menos de 100 ml pueden resultar en daño renal crónico y la necesidad de una terapia de reemplazo renal⁵⁹, se sabe que por cada de 100 ml adicionales se produce un incremento en el riesgo de NIC de 30%.⁶⁰ Un estudio reportó en el año 2012 que el límite de dosis de contraste radiológico en pacientes con enfermedad renal crónica con niveles de creatinina sérica igual o mayor a 1.8 mg/mL se puede calcular usando la siguiente formula: peso corporal en kilogramos por 5 ml (hasta un máximo de 300 ml) entre la creatinina sérica en mg/mL.⁶¹ Otros estudios encontraron un método modificado como predictor independiente de NIC, dicho método consiste en las siguientes formulas V/TFG estimada > 2.39 o $V/aclaramiento$ medido de creatinina

en 24 horas > 3.7 en diferentes poblaciones.^{61,62} Sin embargo, debido a las diferencias en las características de las poblaciones en las que se han realizado las investigaciones, estos resultados deben ser interpretados con cautela y siempre se debe tomar en cuenta el contexto clínico de cada paciente en forma individual así como las características del medio de contraste a utilizar, el volumen, la osmolalidad, la concentración, la viscosidad y la tasa de administración, los cuales pueden incidir en la presencia de efectos deletéreos.⁶³ En una revisión del 2013 se aconseja que el medio de contraste debe ser precalentado a 37 °C⁴⁴ pues como hemos visto previamente, esto produce una disminución en la viscosidad de la solución, también sugiere usar la menor dosis posible de contraste para obtener una visualización adecuada del sitio anatómico estudiado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la incidencia de la NIC en pacientes a quienes se realizan estudios contrastados en hospitalización en el hospital regional 1° de Octubre del ISSSTE

JUSTIFICACIÓN

Dado que la nefropatía inducida por medio de contraste es una complicación importante en el medio hospitalario, es necesario identificar la incidencia en nuestro medio, de tal forma que puedan planificarse estrategias de identificación de factores de riesgo, protocolos de prevención de la enfermedad, así como una rápida respuesta en caso de presentarse la complicación para de esa manera, disminuir la morbi-mortalidad.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

Reportar la incidencia de nefropatía inducida por contraste en base a los datos obtenidos en expedientes de pacientes hospitalizados a los que se les realizó una tomografía con medio de contraste endovenoso en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Traumatología y Ortopedia del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE de enero a diciembre de 2015

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Reportar los factores de riesgo presentes en nefropatía inducida por contraste en base a:

Género

Edad

Presencia de diabetes mellitus

Volumen de medio de contraste

Niveles de creatinina previo al estudio contrastado

Uso de fármacos nefrotóxicos

Uso de fármacos nefroprotectores

Material y métodos

Diseño del estudio

Este estudio es unicéntrico, retrospectivo, observacional y de cohortes históricas. La unidad de análisis es el expediente clínico de pacientes mayores de 18 años, de

ambos sexos, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, y Traumatología y Ortopedia a los que se les realizó un estudio tomográfico con medio de contraste iónico endovenoso durante el año 2015 y que cuentan con los datos completos para la revisión, se excluyeron los expedientes que no cumplen estos criterios así como los expedientes incompletos. La nefropatía inducida por medio de contraste fue definida por un incremento en la creatinina sérica de ≥ 0.5 mg/dL o un aumento de $\geq 25\%$ en la creatinina basal a las 24-72 horas

POBLACION ESTUDIO

Se revisaron y seleccionaron los expedientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Edad mayor a 18 años

Administración de medio de contraste endovenoso

Reporte de creatinina previa al procedimiento contrastado

Reporte de creatinina 24 a 72 horas posterior al procedimiento contrastado

Se excluyeron los expedientes con las siguientes características:

Menores a 18 años

Presencia de daño renal agudo previo al estudio contrastado

Expediente incompleto

El medio de contraste utilizado fue iónico dimérico de baja osmolaridad en todos los estudios de imagen.

ANALISIS ESTADÍSTICO

El tipo de muestreo fue por conveniencia y en forma aleatoria, se calculó el tamaño de la muestra para un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95%, obteniendo el valor de 100 expedientes como muestra suficiente.

Los resultados se presentan con promedios con desviación estándar o como porcentaje total. Como medida de frecuencia se utilizó incidencia acumulada. Para comparar las variables cualitativas se usó χ^2 cuadrada de Pearson y para variables continuas T de Student. Se utilizó regresión logística multivariada para identificar asociación entre las variables. Los resultados se expresan en odds ratio con un intervalo de confianza de 95%. Los valores de p se consideraron estadísticamente significativos con un nivel igual o menor a 0.05

Este estudio fue sometido y aprobado por los comités de ética e investigación del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE.

RESULTADOS

POBLACION DEL ESTUDIO

Del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015, a través del registro de estudios tomográficos del servicio de Imagenología, se revisaron un total de 145 expedientes de pacientes a quienes se realizó un estudio tomográfico con medio de contraste endovenoso. De los 145 expedientes revisados, 45 (31%) fueron excluidos debido a que no contaban con controles de laboratorio de creatinina posterior a la administración del medio de contraste

De los 100 expedientes incluidos en el estudio, se encontró una incidencia acumulada de 6% de NIC (6 casos), en los pacientes con presencia de nefropatía inducida por medio de contraste, 1 (17%) ameritó terapia de reemplazo renal por medio de hemodiálisis, en todos los casos de NIC se observó una recuperación completa de la función renal.

| TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN | | | |
|---|------------------|----------------------|----------|
| Variable | NIC (N=6) | No NIC (n=94) | p |
| Género | | | |
| Masculino | 1 | 28 | 0.49 |
| Femenino | 5 | 66 | |
| Edad (años) | | | |
| Menor a 75 | 2 | 83 | 0.004* |
| 75 o mayor | 4 | 11 | |
| IMC | | | |
| Inferior al normal | 0 | 1 | 0.43 |
| Normal | 4 | 33 | |
| Sobrepeso | 1 | 44 | |
| Obesidad | 1 | 16 | |
| Diabetes mellitus | | | |
| Presente | 4 | 16 | 0.003* |
| Ausente | 2 | 78 | |
| Hipertensión | | | |
| Presente | 4 | 26 | 0.043* |
| Ausente | 2 | 68 | |
| Cardiopatía | | | |
| Presente | 0 | 3 | 0.65 |
| Ausente | 6 | 91 | |
| Tabaquismo | | | |
| Presente | 4 | 55 | 0.69 |
| Ausente | 2 | 39 | |
| Uso de IECA/ARA II | | | |
| Si | 4 | 22 | 0.019* |
| No | 2 | 72 | |
| Uso de AINES | | | |
| Si | 6 | 77 | 0.25 |
| No | 0 | 17 | |
| MDRD-4 | | | |
| > 60 ml/min | 2 | 86 | 0.002* |
| < 60 ml/min | 4 | 8 | |
| CKD-EPI | | | |
| > 60 ml/min | 2 | 88 | 0.001* |
| < 60 ml/min | 4 | 6 | |
| Volumen contraste | | | |
| | 88 (+-9) | 82 (+-7) | 0.08 |
| Score Mehran | | | |
| < 5 puntos | 0 | 90 | 0.000* |
| 6 a 10 puntos | 6 | 4 | |

| | | | |
|---|-------------|-------------|------|
| Uso de escala pronostica | | | |
| Si | 1 | 0 | 0.6 |
| No | 5 | 94 | |
| Creatinina basal | | | |
| | 0.8 (+-0.1) | 0.7(+0.2) | 0.31 |
| Glucemia (mg/dL) | | | |
| | 125 (+-46) | 107 (+-44) | 0.34 |
| Colesterol (mg/dL) | | | |
| | 196 (+-74) | 172(+53) | 0.31 |
| BUN (mg/dL) | | | |
| | 20 (+-3.9) | 15.5 (+-6) | 0.09 |
| Urea (mg/dL) | | | |
| | 39.5 (+-6) | 33 (+-13) | 0.29 |
| Ácido úrico (mg/dL) | | | |
| | 6.7(+1.5) | 6.1 (+-1.8) | 0.44 |
| Albúmina | | | |
| | 3.3 (+-0.9) | 4 (+-0.7) | 0.11 |
| Hemoglobina | | | |
| | 12.7 (+-2) | 13.5(+2) | 0.38 |
| Hematocrito | | | |
| | 39.7(+6) | 41.8 (+-5) | 0.41 |
| * Estadísticamente significativo | | | |

CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN CON PRESENCIA DE NEFROPATIA INDUCIDA POR MEDIO DE CONTRASTE

En el análisis se destacaron ciertas características que fueron estadísticamente significativas relacionadas con la probabilidad de presentar nefropatía inducida por medio de contraste

En los resultados encontrados, destaca la presencia de diabetes, hipertensión arterial, inhibidores de la ECA, inhibidores de receptores de angiotensina II, además de la tasa de filtrado glomerular disminuida calculada por CKD EPI 72 ml/min/1.73 m² SC +- 11.6 (correspondiente a una categoría de KDIGO 2 o menor) como factores de riesgo estadísticamente significativos.

VARIABLES como género, edad, IMC, presencia de cardiopatía, tabaquismo, uso de AINEs, la tasa de filtrado glomerular calculada con MDRD-4, el puntaje de Mehran, la creatinina basal, los niveles de glucosa, creatinina, urea, BUN, ácido úrico, colesterol, hemoglobina y hematocrito, no dan un valor estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

En años recientes se ha observado un incremento en el uso de auxiliares de gabinete para diagnóstico y tratamiento, el uso de medio de contraste en los estudios tomográficos ha colocado a la nefropatía por medio de contraste entre las principales causas de lesión renal aguda iatrogénica y la tercera causa de lesión renal aguda en forma global en pacientes hospitalizados⁴⁴, alcanzando una incidencia que se encuentra entre el 3 y 14% dependiendo de los factores de riesgo⁶⁴, en el presente estudio observamos una incidencia similar a la reportada en la literatura, encontrando una incidencia acumulada del 6% en el año 2015.

Ya que la presencia de la NIC impacta en la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados, se han planteado distintas estrategias para identificar a los pacientes con un incremento en el riesgo de padecer daño renal por contraste, de los recursos más importantes para identificar a los pacientes en riesgo se encuentran, el uso de escalas de riesgo, una de las más utilizadas es la escala de riesgo de Mehran, la cual toma en cuenta distintas variables como la edad mayor a 75 años, la disminución de la tasa de filtrado glomerular, la presencia de falla cardíaca, la anemia, el volumen de medio de contraste y la inestabilidad hemodinámica, en nuestro estudio encontramos que en la mayoría de los casos (99%), esta estratificación de riesgo no es realizada en forma rutinaria en los pacientes expuestos a medio de contraste endovenoso, del total de casos analizados 90% presentan un score de 5 puntos o menor y sin desarrollar NIC, 4% un score de hasta 10 puntos y sin NIC, 0% de casos con 5 puntos o menos con NIC y 6% de casos

con score de hasta 10 puntos y NIC, al realizar tabla de contingencia se encontró significancia estadística ($p < 0.05$)

Al realizar el análisis de otras variables en forma individual, se encontró significancia estadística con la presencia de diabetes, hipertensión, uso de IECAS y la edad mayor a 75 años, tal como se describe en los diferentes estudios publicados a la fecha⁶⁵, también el deterioro de la función renal estimada fue estadísticamente significativa utilizando la ecuación CKD EPI y MDRD-4.

En el caso de el volumen de medio de contraste no se encontró significancia estadística, probablemente a que este se aplicó por vía venosa y en volúmenes menores a los utilizados en procedimientos de mayor riesgo, como los cateterismos cardiacos, donde a vía de administración es arterial y en volúmenes hasta 4 veces mayores que los requeridos en estudios tomográficos.

Con el propósito de mejorar la prevención de la NIC, se buscaron factores de riesgo adicionales a los ampliamente conocidos, que pudieran contribuir a la presencia de la nefropatía por medio de contraste, en el presente estudio se investigan, el índice de masa corporal, los niveles de glucosa, urea, nitrógeno, albumina, colesterol, sin embargo no se encontró alguno estadísticamente significativo.

En el estudio observamos una incidencia acumulada de de 6% (6 casos), de los cuales 17% (1 caso) ameritó el uso de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, tal como se describe en las investigaciones de Pires de Freitas y colaboradores⁶, en todos los casos de nefropatía por contraste identificados en esta investigación se observa la recuperación de la función renal.

Las limitaciones que presenta este trabajo de investigación son que el estudio es observacional y retrospectivo, lo que confiere imposibilidad de establecer causalidad de las variables estudiadas como causa definitiva de la aparición de NIC.

CONCLUSIONES

La incidencia de NIC en la población estudiada es similar a los reportado en estudios anteriores

Las variables estadísticamente significativas para desarrollar NIC encontradas, son:

La edad mayor a 75 años

La presencia de diabetes mellitus

La presencia de hipertensión arterial

La disminución de la tas de filtrado glomerular al utilizar la ecuación CKD-EPI o MDRD-4

El uso de inhibidores de la ECA y ARA II

Score de Mehran de mas de 6 puntos

RECOMENDACIONES

Implementar un protocolo obligatorio para la identificación y prevención de la nefropatía inducida por medio de contraste basada en la caracterización de factores de riesgo y escalas pronosticas como la realizada por Mehran y colaboradores

Aplicar medidas preventivas, por ejemplo, una adecuada hidratación y el uso de fármacos nefroprotectores cuando se observe la presencia de diabetes, hipertensión, deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada con la ecuación CKD-EPI o MDRD-4, o un riesgo incrementado de presentar NIC con el uso de escalas de riesgo, por ejemplo, suspender medicamentos potencialmente nefrotóxicos, hidratación adecuada antes y después del procedimiento (12 horas previas y 12 horas posteriores a la administración del medio de contraste).

Informar a los paciente el riesgo de presentar daño renal asociado a los procedimientos diagnósticos con medio de contraste intravenoso

BIBLIOGRAFÍA

1. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. Föhling M, Seeliger E, et Al. *Nature Reviews Nephrology*. Advance Online Publication. Elsevier 2017 doi:10.1038/nrneph.2016.196
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
3. Rich MW, Crecelius CA: Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990, 150:1237-1242
4. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010; 123: 755–763.
5. Solomon R. Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions. *BMC Medicine* 2009, 7:24 doi:10.1186/1741-7015-7-24
6. Pires de Freitas do Carmo and Macedo. Contrast-induced nephropathy: attributable incidence and potential harm. *Critical Care* 2012, 16:127 doi:10.1186/cc11327
7. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
8. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1542-8.
9. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2012;86(7):631-639
10. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson and Kurt J. Isselbacher, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17 Ed. Mcgraw-hill. 2012
11. Chau K, Levin A. Laboratory assesment of kidney disease. *Brenner & Rector's The Kidney*. Tenth Edition pag 780-787 Elsevier 2016
- 12 Johnson. *Comprehensive clinical nephrology*. Fifth edition. Philadelphia, Richard J. Johnson, John Feehally, Jürgen Floege. Elsevier Saunders; 2015. Pp 30-38

13. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 844-861, 2008. doi: 10.2215/CJN.05191107
14. Matsushita K, Mahmoodi BK, et al: Comparison of risk prediction using the CKD EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 307 (18):1941-1951, 2012
15. Siew ED, Ware LB, Iqbal TA. Biological Markers of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 22:810-820,2011 doi: 10.168/ASN.2010080796
16. Waikar SS, Betensky RA et al. Imperfect Gold Standards for Kidney Injury Biomarker Evaluation. *J Am Soc Nephrol* 23: 13–21, 2012. doi: 10.1681/ASN.2010111124
17. Mishra J, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365(15811456):1231–1238, 2005.
18. Endre ZH, et al: Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 79(10):1119– 1130, 2011.
19. Wu H, et al: IL-18 contributes to renal damage after ischemia- reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 19(12):2331–2341, 2008.
20. Nejat M et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Clin Nephrol* 62 (15571178):344-350, 2004
21. Ho J, et al: Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis* 53(4):584–595, 2009.
22. Wallingford VH (1953) The development of organic iodine compounds a x-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc (Baltim)* 42:721– 728
23. Bolstad B, Borch KW et al. Safety and tolerability of iodixanol. A dimeric, nonionic contrast medium: an emphasis on European clinical phases I and II. *Invest Radiol* 26 (suppl 1):S201-204, 1991
24. Speck U. Contrast media: overview, use and pharmaceutical aspects. 4th ed. P 8-83. Springer 1999
25. Lenhard DC, Frisk AL et al. The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Invest Radiol* 48:175-182 2013

26. Geenen RW, Kingma HJ et al. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging* 4:811-820 2013 DOI: 10.1007/s13244-013-0291-3
27. European Society of Urogenital Radiology contrast media Safety Committee guidelines <http://www.esur.org/guidelines>
28. Persson PB, Hansell P, et al. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68: 14-22
29. Heyman SN, Rosen S et al. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 3:288-296
30. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med* 1995 332:647-655
31. Pallone TL, Turner MR et al. Countercurrent Exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 284:R1153-R1175
32. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity; which pathway? *Radiology* 2005 235:752-755
33. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S: Contrast-media associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 17: 15–26, 1997
34. Bakris GL, Burnett Jr JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465e8.
35. Tumlin J, Stacul F, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:14Ke20K.
36. Agmon Y, Peleg H, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069e75.
37. Cronin RE. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and prevention. *Pediatr Nephrol* 2010;25:191e204.
38. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol* 2012;158:186e92.
39. Heyman SN, Reichman J, et al. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685e91.
40. Dawson P. Cardiovascular effects of contrast agents. *Am J Cardiol* 1989;64:2Ee9E.

41. Neagley SR, Vought MB, Weidner WA, Zwillich CW. Transient oxygen desaturation following radiographic contrast medium administration. *Arch Intern Med* 1986;146:1094e7.
42. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP, Crystal GJ. Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg* 1990;71:73e6.
43. Schiantarelli P, Peroni F, et al. Effects of iodinated contrast media on erythrocytes: I. Effects of canine erythrocytes on morphology. *Invest Radiol* 1973;8:199e204.
44. Chang CF, Lin CC. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *Journal of the Chinese Medical Association* 2013 76 (2013) 673e681
45. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F61e70.
46. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1275e83.
47. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, Zanca C, Rivera NV, Colombo A, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008;29:2569e76.
48. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney Int* 2006;100:S8e10.
49. Birck R, Krzossok S, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598e603.
50. Fishbane S. N-Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:281e7.
51. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171e8.
52. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005;68:2256e63.
53. Reed M, Meier P, et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:645e54.

54. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68e86.
55. Mccullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692e9.
56. Mccullough PA, Brown JR. Effects of intra-arterial and intravenous iso- osmolar contrast medium (Iodixanol) on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2011;1:220e34.
57. Kushner FG, Hand M, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205e41.
58. Solomon RJ, Mehran R, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162e9.
59. Manske CL, Sprafka JM, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615e20.
60. Cigarroa RG, Lange RA, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649e52.
61. Liu Y, Tan N, et al. The contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate ratio as a predictor of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary inter- vention. *Int Urol Nephrol* 2012;44:221e9.
62. Laskey WK, Jenkins C, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584e90.
63. McClennan BL. Low-osmolality contrast media: premises and promises. *Radiology* 1987;162:1e8.
64. Murphy SW, Barrett BJ et al. Contrast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11:177-182-2000
65. Briguori C, Donnaruma E, et al. Contrast-induced acute kidney injury: potential new strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24:145-153-2015